

L'eterogeneità dell'amiloidosi cardiaca: considerazioni clinico-patologiche

Ornella Leone*, Nelson Gentile#, Mario Cinelli#, Serena Foffi#, Claudio Rapezzi#

* Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi - Bologna

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Riassunto

L'amiloidosi cardiaca è il prototipo delle cardiomiopatie infiltrative, cioè di quel gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiltrazioni e depositi anomali di varia natura (proteine, macromolecole complesse, pigmenti, infiltrati cellulari) nei tessuti connettivi del cuore.

Il termine generico di amiloidosi fa riferimento ad un disordine del metabolismo proteico ed identifica un gruppo di malattie numerose ed eterogenee, caratterizzate dalla deposizione extracellulare di proteine fibrillari anomale insolubili, che alterano la struttura dei tessuti e degli organi coinvolti e ne compromettono la funzione.

In particolare l'amiloidosi cardiaca connota la presenza di depositi di amiloide nel cuore, sia nell'ambito di forme sistemiche che nella più rara evenienza di malattia isolata localizzata. La presenza e l'entità dell'interessamento cardiaco variano considerevolmente tra le diverse forme di amiloidosi e solo alcuni tipi sono in grado di produrre sintomi cardiovascolari significativi: in alcune forme, la localizzazione cardiaca rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità dei pazienti, in altre può invece costituire un reperto accidentale e privo di significato funzionale.

Nell'articolo verranno esaminate gli eterogenei aspetti anatomo-clinici di questa peculiare malattia cardiaca ed il suo complesso iter diagnostico, che sollecita il cardiologo ad interagire con altre discipline ed a muoversi in un puzzle in cui ogni tassello è premessa al successivo.

Summary

Cardiac amyloidosis is the prototype of infiltrative cardiomyopathies, i.e. of the heterogeneous group of diseases characterized by various anomalous deposits (proteins, complex macromolecules, pigments and cellular infiltrates) in cardiac connective tissues.

The general term amyloidosis refers to a protein metabolic disorder and includes a number of heterogeneous diseases, characterized by extracellular deposition of anomalous and insoluble fibrillary proteins, which alter the structure of tissues and organs involved and impair their function.

The term cardiac amyloidosis refers to a specific presence of amyloid deposits in the heart, both in systemic forms and in rarer localized ones. The presence and extent of cardiac involvement appreciably vary between different amyloidosis and only some of them can give rise to significant cardiovascular symptoms: in some cases, cardiac localization is the main cause of patient morbidity and mortality; in others is only an incidental finding without any functional consequences.

In this paper the heterogeneous anatomo-clinical aspects of this particular cardiac disease will be reviewed as well as its complex diagnostic work-up, which requires the cardiologist to interact with other specialties and piece together the puzzle.

Parole chiave: Amiloidosi, Cardiomiopatie

Key words: Amyloidosis, Cardiomyopathies

Introduzione

L'amiloidosi cardiaca è il prototipo delle cardiomiopatie infiltrative¹, cioè di quel gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiltrazioni e depositi anomali di varia natura (proteine, macromolecole complesse, pigmenti, infiltrati cellulari) nell'interstizio miocardico, ma anche nelle valvole

ed anelli valvolari, nel subendocardio e nelle pareti vasali. La deposizione di tali sostanze causa un progressivo irrigidimento delle pareti cardiache, creando le premesse per l'instaurarsi di un ostacolo al riempimento ventricolare.

Questo gruppo di malattie investe un'area diagnostica complessa, nel cui ambito il raggiungimento di una diagnosi in positivo implica spesso l'esclusione

di varie ipotesi diagnostiche che riguardano i fenotipi morfologici ipertrofici ed ipertrofico-restrittivi ed i capitoli delle ipertrofie e pseudo-ipertrofie del cuore, tematiche di non univoca interpretazione.

Se le modalità di presentazione clinica e le caratteristiche morfologiche e funzionali di tali patologie possono in alcune situazioni fornire elementi sufficienti per impostare il lavoro diagnostico, in altre può rendersi necessario l'apporto dello studio tissutale per confermare l'ipotesi diagnostica clinica ed istituire una corretta terapia. In questo più che in altri campi, infatti, lo studio dei substrati patologici nei loro variegati aspetti è in grado di fornire importanti contributi all'inquadramento diagnostico e alla comprensione dei meccanismi patogenetici e della fenomenologia clinica.

scie all'amiloide l'aspetto di materiale amorfo ed omogeneo all'osservazione con il microscopico ottico a luce normale, di colore rosa con la colorazione di routine ematossilina-eosina, e la capacità di assumere una tipica birifrangenza verde mela quando colorata con rosso congo ed osservata con luce polarizzata (Fig. 1); l'esame ultrastrutturale evidenzia fibrille non ramificate di diametro compreso fra 7.5 e 10 nm^{2,3}.

Le caratteristiche strutturali e le proprietà tintoriali analoghe hanno fatto sì che venissero accomunate sotto un unico termine sostanze con origine e composizione molto differenti, come è stato successivamente dimostrato da tecniche più specifiche di colorazione tissutale o dalla caratterizzazione della composizione chimica delle proteine attraverso il

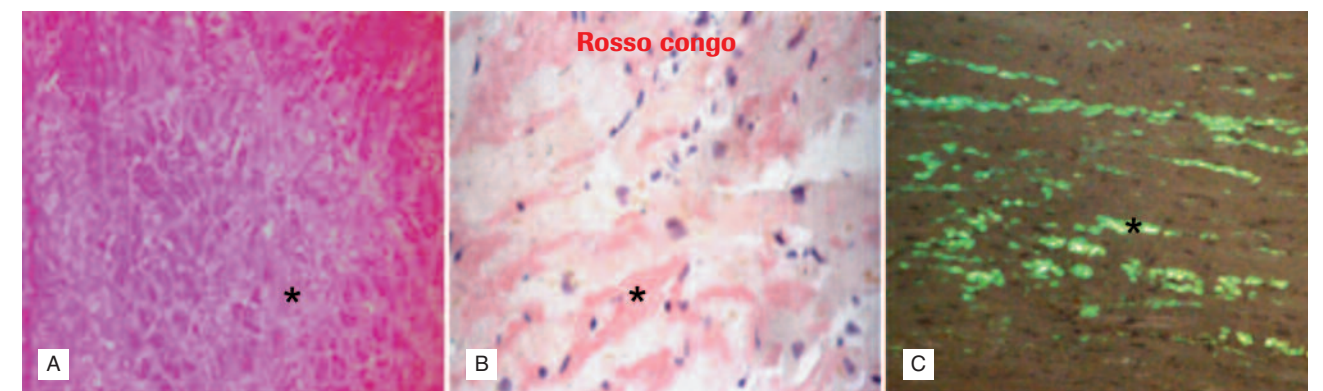


Fig. 1 - L'aspetto istologico dell'amiloide con la colorazione di routine Ematossilina-eosina, è quello di depositi extracellulari omogenei ed astrutturati, di colore rosa (asterisco) (A: ingrandimento originale 100x). Con la colorazione rosso congo, i depositi di amiloide assumono il colore rosa-arancio (asterisco) quando osservati con luce normale (B: Rosso Congo; ingrandimento originale 200x) e la tipica birifrangenza verde mela (asterisco) quando osservati con luce polarizzata (C: Rosso Congo; ingrandimento originale 100x).

Il termine generico di amiloidosi

Amiloidosi è un termine generico che fa riferimento ad un gruppo di malattie numerose ed eterogenee, caratterizzate dalla deposizione extracellulare di proteine fibrillari anomale insolubili, che alterano la struttura dei tessuti e degli organi coinvolti e ne compromettono la funzione. Si tratta quindi di un disordine del metabolismo proteico, in cui le proteine originariamente solubili vanno incontro a modificazioni della loro configurazione ed acquisiscono una struttura a foglietti ripiegati di tipo beta (struttura *beta-pleated-sheet*), nella quale la direzione delle catene polipeptidiche è perpendicolare all'asse della fibrilla (struttura *cross-beta*)².

È proprio tale peculiare conformazione che conferi-

sequenziamento aminoacidico o la spettroscopia di massa del materiale estratto dai depositi fibrillari⁴. Oggi sono note oltre 20 differenti proteine capaci di produrre fibrille amiloidogeniche, cui corrispondono forme diverse di amiloidosi, vere e proprie malattie distinte con peculiari profili clinici e necessità di terapie specifiche (Tab. 1).

Le amiloidosi vengono classificate in base alla natura del precursore proteico ed al quadro clinico che ne consegue⁵: vengono distinte in forme sistemiche e localizzate, a seconda che i depositi coinvolgano parecchi organi e tessuti con segni di interessamento pluriviscerale o siano confinati ad un singolo organo/tessuto con manifestazioni cliniche limitate al sistema cui l'organo/tessuto bersaglio appartiene^{2,6} (Tab. 1).

L'amiloidosi come malattia cardiaca

Pur non essendo una malattia tipicamente cardiologica, l'amiloidosi è un'importante malattia cardiaca, in quanto il cuore è uno degli organi "bersaglio" col-

pito più di frequente; in alcune forme, la localizzazione cardiaca rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti, in altre può invece costituire un reperto accidentale e privo di significato funzionale^{3,7}.

Classificazione dell'amiloidosi e proteine amiloidogeniche			
Tipo di amiloide	Precursore proteico	Forma Sistemica/Localizzata	Tipo clinico Amiloidosi primitiva
AL	Catena leggera delle Ig	S, L	Amiloidosi primitiva
AH	Catena pesante delle Ig	S, L	Amiloidosi primitiva
ATTR	Transtiretina	S, L	Familiare, Senile
AA	Proteina sierica A	S	Amiloidosi secondaria ad infezioni ed infiammazioni croniche
Aβ2M	β2-microglobulina	S	Amiloidosi dialisi-associata
AApoAI	Apolipoproteina A-I	S	Familiare Senile (depositi nell'intima aortica)
AApoAII	Apolipoproteina A-II	S	Familiare
AGel	Gelsolina	S	Familiare
ALys	Lisozima	S	Familiare
AFib	Fibrinogeno α	S	Familiare
ACys	Cistatina C	S	Familiare
ABri/ADan	Precursore della proteina Abri (ABriPP)	S	Familiare
Aβ	Precursore della proteina amiloide (APP)	L	Malattia di Alzheimer
APrP	Prioni (PRP)	L	Encefalopatia spongiforme
ACal	Procalcitonina	L	Neoplasia delle cellule C della tiroide
AIAPP	Polipeptide amiloidotico insulare	L	Insulinoma, DM2, invecchiamento
AANF	Peptide natriuretico atriale (ANP)	L	Amiloidosi atriale correlata all'invecchiamento
APro	Prolattina	L	Prolattinoma, invecchiamento
AIns	Insulina	L	Depositi localizzati correlati a sovraccarico insulinico
AMed	Lactaderina	L	Depositi senili nella media aortica
AKer	Keratoepitelina	L	Familiare, distrofia corneale
ALac	Lattoferrina	L	Amiloidosi corneale

Ig: immunoglobuline; L: forma localizzata; S: forma sistemica; DM2: diabete mellito di tipo 2

Tab. 1

Il termine amiloidosi cardiaca si riferisce alla presenza di depositi di amiloide nel cuore, sia nell'ambito di forme sistemiche che nella più rara evenienza di malattia isolata localizzata.

Va sottolineato che solo alcune proteine amiloidogeniche colpiscono il cuore, che la presenza e l'entità dell'interessamento cardiaco variano considerevolmente tra le diverse forme di amiloidosi e che solo alcuni tipi sono in grado di produrre sintomi cardiovascolari significativi^{3, 6, 7} (Tab. 2): sono quindi vere e proprie entità patologiche indipendenti, differenti sotto il profilo clinico, prognostico e terapeutico⁸.

Amiloidosi AL. L'amiloidosi acquisita monoclonale da catene leggere delle immunoglobuline è la forma più frequente di amiloidosi sistemica, con un'incidenza stimata di 0.9 per 100.000 persone-anno negli Stati Uniti, ed è causata da tutte le discrasie plasmacellulari o linfocitarie B (mielomi, linfomi, macroglobulinemia, ecc), in cui plasmacellule clonali nel midollo osseo producono le catene leggere amiloidogeniche dei depositi fibrillari³. La malattia

si evidenzia intorno ai 50 anni, in genere con un interessamento pluriviscerale: nel 5% dei casi, il cuore può essere l'unico organo colpito⁹. I depositi cardiaci sono presenti nel 90% dei casi, ma solo nel 50% dei pazienti si evidenziano i segni e sintomi del coinvolgimento cardiaco, che rappresenta comunque il fattore prognostico determinante in senso negativo^{6, 10}. **Amiloidosi ereditarie.** Sono malattie autosomiche dominanti in cui gli aggregati di amiloide sono costituiti da proteine mutate⁶. La forma più frequente è quella associata a mutazioni del gene della transtiretina (TTR) o prealbumina, una proteina sintetizzata prevalentemente nel fegato^{3, 11}, che si esprime con fenotipi differenti e numerosi: neuropatico, cardiaco, renale ed oculare. La cardiomiopatia è frequente, ma la sua prevalenza varia notevolmente a seconda delle mutazioni (ne sono note attualmente oltre 100)^{3, 11}, alcune delle quali (Thr59Lys, Glu89Lys) causano amiloidosi prevalentemente cardiache con sintomi estremamente severi¹². Il coinvolgimento cardiaco interviene dopo i 50 anni ed è più frequente nei maschi. Oltre che come causa esclusiva delle amiloidosi familiari, fattori geneticamente determinati possono influenzare lo sviluppo di alcune forme acquisite, in cui fattori ambientali e geni modificatori interagiscono nel determinare l'espressione della malattia¹³.

Amiloidosi senile. La TTR non mutata (*wild-type*) è responsabile della cosiddetta amiloidosi sistemica senile, che colpisce tipicamente soggetti anziani di sesso maschile ed in cui, ad eccezione della sindrome

me del tunnel carpale, la cardiomiopatia è l'unica manifestazione della malattia^{3, 14}.

Amiloidosi AA. È legata ad infezioni e processi infiammatori cronici (artrite reumatoide, febbre familiare mediterranea, malattie infiammatorie intestinali), che possono causare la deposizione negli organi e tessuti della proteina sierica A, un reagente della fase acuta, i cui livelli tipicamente si elevano. Il coinvolgimento cardiaco è raro ed in genere lieve¹⁵.

L'anatomia patologica dell'amiloidosi cardiaca

Sotto il profilo anatomico-patologico, l'amiloidosi cardiaca è una patologia estremamente affascinante nei molteplici aspetti dell'espressione morfologica. L'aspetto macroscopico del cuore è piuttosto caratteristico, anche se monotono: è un cuore rigido, di consistenza dura, caratterizzato da un variabile ispessimento delle pareti ventricolari e del setto, da un ventricolo destro normale o lievemente dilatato, da una cavità ventricolare sinistra normale o più piccola e da dilatazione biatriale: il miocardio ha un tipico aspetto translucido³ (Fig. 2). Più raramente, ampi ammassi di amiloide si rendono visibili anche macroscopicamente (Fig. 3). A fronte delle minori alterazioni emodinamiche, le forme ereditarie TTR-relate e quelle senili mostrano un più marcato incremento degli spessori parietali (Fig. 4A) rispetto alle amiloidosi AL (Fig. 4B)⁸.

Principali tipi di amiloidosi che colpiscono il cuore			
Tipo di amiloidosi	Proteina	Estensione dell'interessamento cardiaco	Sintomi extracardiaci usualmente presenti
Amiloidosi primitiva AL	Catene leggere delle Immunoglobuline	50%	Nefropatia, proteinuria, disfunzione autonoma, sindrome del tunnel carpale, neuropatia, macroglossia, porpora
Amiloidosi secondaria AA	Proteina sierica A	5%	Nefropatia, proteinuria, epatomegalia
Amiloidosi ereditaria transtiretina-relata (ATTR)	Transtiretina	Dipendente dalla mutazione	Nefropatia, disfunzione autonoma
Amiloidosi ereditaria Apo-I (AApoAI)	Apolipoproteina A-I	Dipendente dalla mutazione	Nefropatia
Amiloidosi ereditaria correlata al fibrinogeno A (AFib)	Fibrinogeno A	Rara	Nefropatia
Amiloidosi senile	Transtiretina	100%	Sindrome del tunnel carpale

Tab. 2

Ma è l'esame istologico che ci consente di cogliere le peculiarità della malattia cardiaca. I depositi si localizzano nell'interstizio miocardico, nel subendocardio, frequentemente nelle pareti dei vasi intramiocardici (sorprendentemente i rami coronarici subepicardici sono in genere risparmiati ed interessati molto occasionalmente!) e nelle valvole cardiache; molto più raramente può essere interessato anche il tessuto di conduzione^{3,7,16,17}.

Mentre nel subendocardio i depositi di amiloide hanno quasi sempre l'aspetto di aggregati sostitutivi, le modalità di infiltrazione dell'interstizio sono principalmente due:

- depositi più o meno esili che circondano le miocellule, separandole e distorcendone il profilo;
- aggregati sostitutivi più o meno ampi, spesso a struttura micronodulare (Fig. 5).

Il progressivo accumularsi di amiloide produce un effetto massa, che determina gradualmente la compressione, l'assottigliamento e la frammentazione dei miociti, fino alla loro scomparsa e sostituzione (Fig. 6).

Oltre a tale effetto meccanico, altri fattori contribuiscono al danno miocitario e alla compromissione miocardica:

- l'instaurarsi di un ostacolo fisico agli scambi metabolici;
- lo sviluppo di un meccanismo tossico diretto che causa la necrosi dei miociti, come è stato evidenziato da parte delle catene leggere circolanti nelle forme AL^{8,18};
- il coinvolgimento coronarico microvascolare, la cui infiltrazione diffusa contribuisce al verificarsi di fenomeni di ischemia, causando microinfarti ed uno stato di ischemia miocardica cronica^{3,19}, anche in assenza di un significativo coinvolgimento dell'interstizio.

Inoltre, il progressivo inspessimento delle pareti miocardiche dovute ai depositi interstiziali e subendocardici causa un incremento della rigidità parietale, la compromissione della distensibilità ed elasticità dei ventricoli e la dilatazione degli atri.

Sul piano fisiopatologico, ne conseguono⁶:

- disfunzione diastolica;
- fisiologia di tipo restrittivo con considerevole

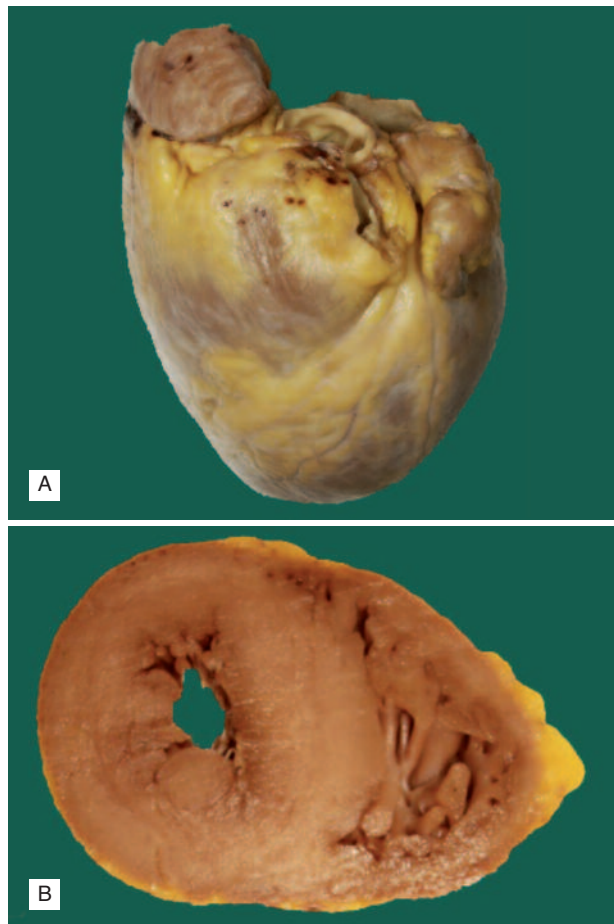


Fig. 2 - Aspetto macroscopico del cuore affetto da amiloidosi. **A)** Cuore espantato di una donna di 45 anni affetta da amiloidosi familiare transtiretina-relata (Asn23). **B)** Sezione trasversa del cuore espantato di un paziente di sesso maschile di 63 anni affetto da amiloidosi familiare transtiretina-relata (Gln89).

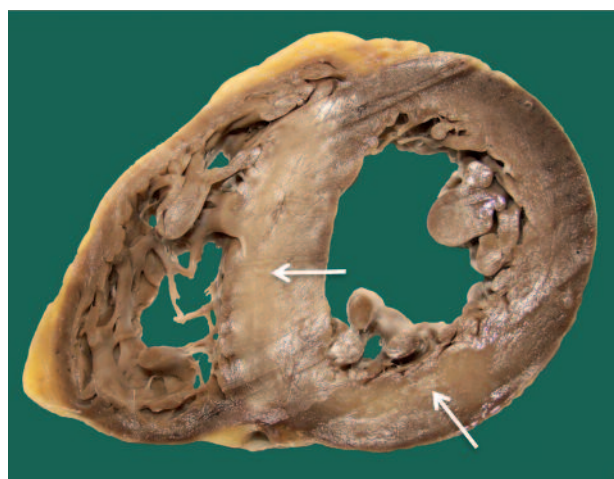


Fig. 3 - Cuore autoptico di una donna di 56 anni affetta da amiloidosi AL da gammopatia monoclonale lambda. Nella sezione trasversa del cuore, sono evidenti ampi ammassi di amiloide (di colore grigiastro rispetto al miocardio bruno) nel setto interventricolare (freccia) e nella parte inferiore del ventricolo sinistro (freccia).

- dilatazione degli atri;
- compromissione della funzione sistolica;
- perdita della funzione cardiaca fino allo sviluppo di scompenso cardiaco congestizio.

Nel tessuto valvolare, più frequentemente quello delle valvole atrio-ventricolari, l'amiloide si accumula in masse nodulari, che producono un inspessimento dei lembi e modificazioni delle proprietà fisiche del tessuto valvolare, con successiva disfunzione²⁰.

Se gli studi biotici ed autoptici hanno documentato che l'amiloide si localizza principalmente nell'interstizio miocardico^{21,22}, scarsi sono ancora i dati sulla distribuzione anatomica dei depositi nel conte-

studio del centro di Bologna, abbiamo voluto valutare dettagliatamente la distribuzione dell'amiloide nelle pareti cardiache, utilizzando tecniche istomorfometriche applicate a macrosezioni istologiche (intere sezioni trasverse di cuore) di cuori espantati ed autoptici²⁷. Pur con i limiti legati al fatto che la casistica comprende casi con malattia avanzata e con scompenso cardiaco cronico congestizio, i risultati hanno evidenziato un'elevata eterogeneità della distribuzione dei depositi, identificando 3 pattern principali di infiltrazione (diffuso, principalmente subendocardico e principalmente segmentale con accumuli in macroaree) (Fig. 7) e fornendo così una base anatomica alla comprensione dei dati variabili e talora contrastan-

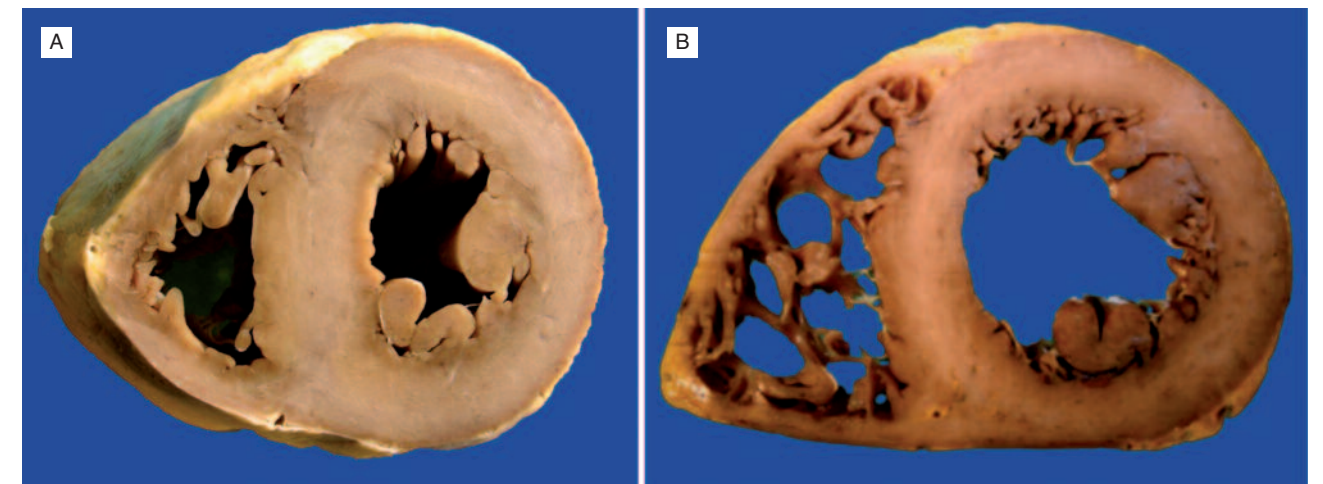


Fig. 4 - **A)** Cuore espantato di un paziente di 54 anni affetto da amiloidosi familiare da mutazione della gene che codifica per la transtiretina (Leu68), caratterizzato da un marcato aumento di spessore del setto e della parete di entrambi i ventricoli. **B)** Cuore autoptico di un paziente di 56 anni affetto da amiloidosi AL da mieloma lambda, in cui l'incremento degli spessori parietali è meno accentuato.

sto dell'intera parete miocardica e nei differenti settori dei ventricoli e del setto, oltre che sulla progressione temporale della deposizione. Alcuni studi di risonanza magnetica (RM) cardiaca hanno indicato che i depositi si accumulano principalmente in sede subendocardica²³, ma tale reperti non sono stati confermati da altri ricercatori²⁴⁻²⁶.

I cuori espantati affetti da cardiomiopatia amiloidotica, oggi disponibili in numero crescente, o autoptici costituiscono un materiale prezioso per acquisire informazioni sulla variabilità della distribuzione cardiaca dell'amiloide e renderle disponibili per l'interpretazione dei dati clinici, elettrocardiografici e degli studi di imaging (ecocardiografia, RM). Ed è proprio con tale proposito che, in un recente

ti riportati in letteratura negli studi di RM^{25,28,29}. Lo studio ha inoltre confermato la via endo-epicardica seguita dall'infiltrazione amiloide e descritto situazioni anatomiche utili nell'interpretazione di alcuni reperti elettrocardiografici (i pattern pseudo-infartuali talvolta osservati nelle cardiomiopatie amiloidotiche correlabili ad un "effetto cicatrice" simil-ischemico; i bassi voltaggi del QRS, spiegabili con la dissociazione dei miociti causata dai depositi interstiziali) o ecocardiografici (la presenza di acinesia segmentale in pazienti senza malattia coronarica, che potrebbe essere spiegata non solo sulla base della microvasculopatia ostruttiva ma anche con gli stessi accumuli segmentali di amiloide).

Il complesso iter diagnostico dell'amiloidosi cardiaca

Poiché l'interessamento cardiaco costituisce, quando presente, un importante determinante prognostico e le opzioni terapeutiche sono differenziate e specifiche per ogni tipo di amiloidosi, una diagnosi corretta e tempestiva è fondamentale.

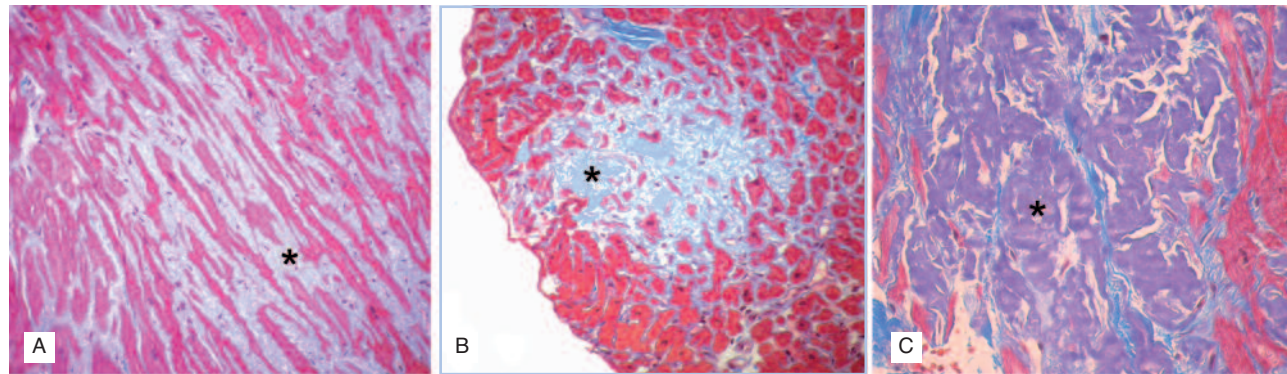


Fig. 5 - I depositi interstiziali di amiloide possono essere localizzati in sede perimycocitaria (**A**: ingrandimento originale 100x) o realizzare aggregati sostitutivi nodulari (**B**: ingrandimento originale 100x; **C**: ingrandimento originale 400x). Con la colorazione Tricromica di Azan Mallory mostrata nella figura, l'amiloide si colora in grigio-azzurro (asterischi).

L'amiloidosi cardiaca è una malattia complessa ed eterogenea che, collocandosi all'interfaccia fra cardiologia, medicina interna, neurologia, ematologia, non cade immediatamente nel pensiero cardiologico e come tale è difficile da sospettare e diagnosticare.

È una malattia ancora ampiamente sotto-diagnosticata per almeno due ragioni: in primo luogo, le caratteristiche elettrocardiografiche ed ecocardiografiche sono spesso aspecifiche e possono mimare quelle di altre malattie, incluse la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiopatia ischemica; in secondo luogo, eccezion fatta per i casi in cui è stata già posta una diagnosi di malattia sistemica, quando il cuore è coinvolto isolatamente o predominano le manifestazioni

cardiache nell'ambito di un interessamento multiorgano non ancora individuato, il sospetto clinico spesso non emerge fino alle fasi tardive della malattia.

Se nei pazienti inviati da altri specialisti (ematologo, neurologo, nefrologo) con una diagnosi già definita di amiloidosi sistemica il compito del cardiologo consiste essenzialmente nel ricercare la presenza di segni di interessamento cardiaco (in questi casi

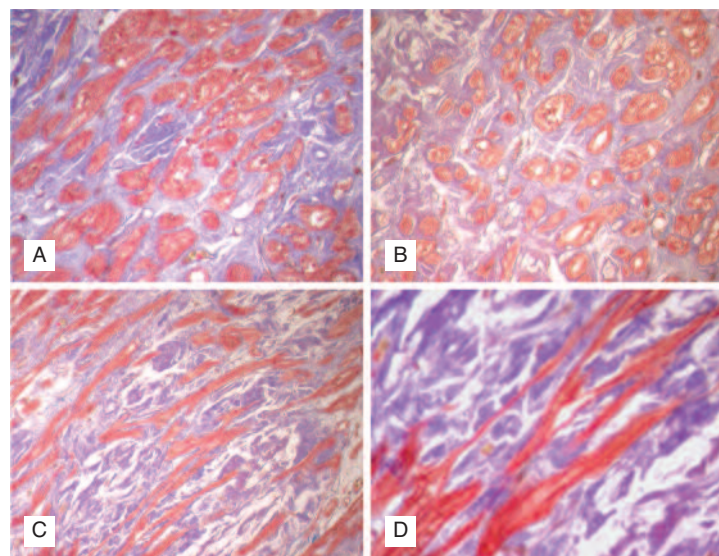


Fig. 6 - Le immagini da **A** a **D** mostrano il progressivo assottigliamento dei cardiomiociti, causato dalla compressione esercitata dai depositi di amiloide, fino alla frammentazione ed alla scomparsa. Tricromica di Mallory; Ingrandimento originale: **A-B-C** 200x; **D** 400x.

l'ECG e l'ecocardiogramma offrono generalmente tutte le informazioni necessarie)^{3, 6}, nei casi in cui il paziente è affetto da disturbi di natura cardiologica in assenza di un quadro ovvio di una sottostante malattia sistemica, ematologica o neurologica, la diagnosi è molto più complessa. L'iter diagnostico comprende comunque un percorso complesso, che sollecita il cardiologo ad interagire con altre discipline ed a muoversi in un *puzzle* in cui ogni tassello è premessa al successivo.

Il **sospetto clinico** deve intervenire in ogni paziente con scompenso cardiaco diastolico, cardiomiopatia restrittiva o ipertrofia ventricolare sinistra in assenza di patologia valvolare o ipertensione, o quando

sono presenti sintomi extracardiaci e/o una storia familiare tipica di amiloidosi (neuropatia, sindrome del tunnel carpale, scompenso cardiaco intorno ai 50 anni, ecc)⁶.

Tra i segni patognomonicamente di amiloidosi AL ci sono la macroglossia e la porpora periorbitale, che tuttavia occorrono in una minoranza dei casi; più frequenti risultano l'ipotensione ortostatica, i problemi del ritmo cardiaco e la proteinuria³. Nel caso dell'amiloidosi familiare TTR-relata (ATTR), il coinvolgimento neurologico può dominare il quadro clinico, in particolare con sintomi gastrointestinali, l'impotenza sessuale, l'ipotensione e la sincope¹¹; talora i disturbi del ritmo cardiaco possono essere l'unica spia della malattia. L'analisi del background familiare è sicuramente importante per orientare la diagnosi, anche se l'assenza di familiarità non può fare escludere una forma ereditaria^{3, 30}.

Il problema della diagnosi differenziale con cardiomiopatie di altra natura risulta comune in tali circostanze ed è frequente che la prima diagnosi abbracciata sia di cardiomiopatia ipertrofica. Nella valutazione cardiologica, tuttavia, i dati ECG ed ecocardiografici ed, in particolare, la lettura integrata delle due metodiche rappresentano gli elementi più utili per orientare un sospetto di amiloidosi cardiaca. Oltre alle **caratteristiche elettro- ed ecocardiografiche** utili nell'indicare la diagnosi (**Tab. 3**), va segnalato che:

- anche se la frazione di eiezione è tendenzialmente normale o solo lievemente depressa, possono frequentemente risultare alterate sia la velocità di inspessimento parietale sia i parametri relativi a *strain* e *strain rate* del miocardio ventricolare^{3, 31};
- la funzione longitudinale del ventricolo sinistro è

spesso ridotta anche nelle prime fasi della malattia, quando l'accorciamento circonferenziale è ancora conservato^{3, 32};

- alcune caratteristiche altamente specifiche non sono affatto sensibili: la prevalenza di bassi voltaggi del QRS all'ECG risulta infatti più bassa nelle forme TTR-correlate che in quelle AL⁸.

La **RM cardiaca** si è imposta negli ultimi anni come metodica di imaging per la diagnosi di amiloidosi cardiaca³: questa tecnica consente un'eccellente valutazione morfologica ed un'elevata riproducibilità dei dati. Dal momento che il gadolinio tende ad accumularsi nell'interstizio infiltrato da amiloide, in presenza di una cardiomiopatia amiloidotica la RM offre almeno due rilievi specifici: 1) una cinetica alterata del gadolinio, con un *wash-out* del tracciante dal sangue e dal miocardio più rapido che di norma; 2) un effetto cosiddetto "late enhancement" della cinetica del gadolinio, spesso con una distribuzione subendocardica diffusa e globale (anche se in alcuni casi l'accumulo di amiloide nell'interstizio miocardico può risultare focale, localizzata o transmurale)^{6, 23, 25}.

È necessario affiancare **una valutazione extra-cardiaca** con lo studio della funzione renale, del sedimento urinario, della proteinuria delle 24 ore e della funzione epatica⁶.

La conferma diagnostica definitiva del sospetto clinico di amiloidosi si basa sulla dimostrazione istologica della presenza dei depositi attraverso una biopsia, che non necessariamente deve essere una **biopsia cardiaca (BEM)**. Si può ricorrere alla **biopsia rettale** (sensibilità di 75-85%) o al prelievo biotipico dal grasso periombelico, che risulta anche più sensibile (84-88%) nelle forme AL con marcato

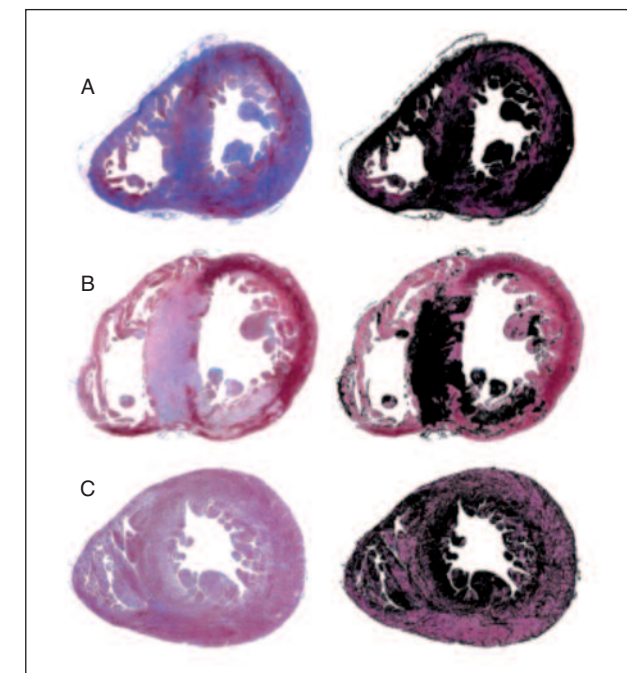


Fig. 7 - Pattern di distribuzione dell'infiltrazione di amiloide nelle pareti miocardiche in macrosezioni istologiche di due cuori espantati (**A** e **C**) affetti da amiloidosi familiare e di un cuore autoptico (**B**) affetto da amiloidosi AL. **A**) pattern diffuso; **B**) pattern segmentale con accumuli in macroaree prevalentemente nel setto interventricolare e nella parete inferiore del ventricolo sinistro; **C**) pattern principalmente subendocardico. Nelle macrosezioni del versante sinistro (colorazione tricromica di Azan-Mallory) l'amiloide ha colore grigio-azzurro; nelle macrosezioni del versante destro, i depositi sono rappresentati in nero. Da Leone O, et al. *Amyloid* 2012; 19: 99-105.

coinvolgimento sistemico, ma meno affidabile nelle forme TTR-correlate^{3, 6, 32}; più raramente viene utilizzata la biopsia delle ghiandole salivari³³. Va comunque segnalato che in una sospetta cardiomiopatia amiloidotica, **la BEM rimane il gold standard diagnostico**³⁴ e conferma agevolmente il sospetto

Caratteristiche elettro- ed ecocardiografiche utili nella diagnosi dell'amiloidosi cardiaca	
ECG	Ecocardiogramma
<ul style="list-style-type: none"> - bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche - pseudonecrosi (anteriore, inferiore, laterale) - ritardi di conduzione atrio-ventricolari ed intraventricolari 	<ul style="list-style-type: none"> - spessore del setto interventricolare in telediastole maggiore di 12 mm (in assenza di altre plausibili cause di ipertrofia ventricolare) - ispessimento omogeneo e diffuso dei foglietti di una valvola atrio-ventricolare - ispessimento del setto interatriale - aumentata ecoriflettenza (aspetto "granular sparkling") del miocardio ventricolare e settale - presenza di lieve versamento pericardico - ispessimento della parete libera ventricolare destra - pattern restrittivo di riempimento ventricolare sinistro

Tab. 3

clinico, dal momento che l'infiltrazione è classicamente diffusa nel subendocardio (sensibilità del 100% con 4 prelievi biotici)²².

Una volta che la diagnosi è stata confermata, bisogna assolutamente **definire il tipo di amiloidosi**, al fine di impostare una terapia corretta. La diagnosi del tipo di amiloide si avvale, nelle più frequenti

forme cardiache (AL, ATTR, senile, AApoA1, AFib) della combinazione di indagini tissutali, sierologiche e genetiche:

- *Tecniche di immunistochemica*³⁵ o di *immuno-fluorescenza*³⁶ per la caratterizzazione tissutale dei depositi. Tali indagini non sono disponibili in tutti i centri e, quando lo sono, vengono in genere utilizzate solo nelle forme AL e TTR-relate, non includendo in genere lo studio delle forme più rare di amiloidosi ereditarie (AApoA1 e AFib): quando appropriatamente interpretate e contestualizzate, possono essere decisive nel differenziare le diverse forme eziologiche⁸ (**Fig. 8**).
- *Ricerca/Esclusione di una discrasia plasmacellulare* che produce catene leggere delle immunoglobuline. L'immunofissazione delle proteine plasmatiche ed urinarie (sensibilità fino al 97%) è più raccomandabile rispetto all'elettroforesi delle proteine sieriche (che può non rilevare un picco monoclonale nel 65% dei pazienti), soprattutto quando la quantità di paraproteina è di modesta entità. Utile complemento è rappresentato dal dosaggio delle catene leggere libere plasmatiche ed urinarie (sensibilità 10 volte maggiore di quella dell'immunofissazione)³⁷.
- *Biopsia osteomidollare*, anche se il numero di plasmacellule può essere normale nel 16% dei casi.
- *Analisi genetica* per escludere alcune mutazioni.
- Per la diagnosi differenziale fra le forme AL e TTR-relate, la *scintigrafia con ^{99m}Tc-DPD* si è dimostrata in grado di rilevare la deposizione di amiloide nel miocardio nelle forme TTR-correlate (sia mutate che *wild-type*) ma non nella forma AL^{38, 39}.

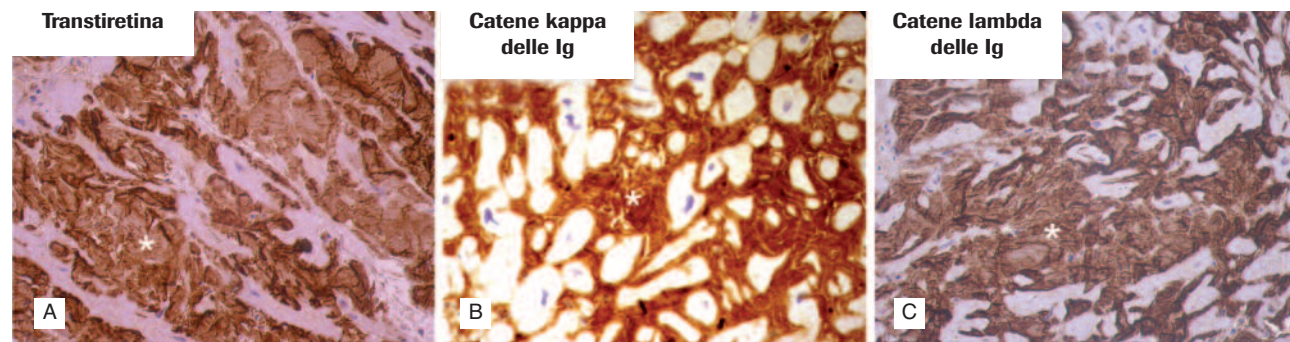


Fig. 8 - Indagini immunistochemiche su sezioni istologiche per la tipizzazione dei depositi di amiloide, che appaiono colorati in marrone (asterischi). **A**) Caso di amiloidosi familiare transtiretina-relata, in cui i depositi di amiloide hanno mostrato una positività con l'anticorpo anti-transtiretina (ingrandimento originale 200x). **B**) Caso di amiloidosi AL da mieloma kappa (positività dei depositi con l'anticorpo anti-catene leggere kappa delle immunoglobuline) (ingrandimento originale: 200x). **C**) Caso di amiloidosi AL da mieloma lambda (positività dei depositi con l'anticorpo anti-catene leggere lambda delle immunoglobuline) (ingrandimento originale: 200x).

Non bisogna infatti dimenticare:

- *il rischio di falsi negativi per AL*: il clone plasmacellulare può essere molto piccolo e la quantità di catene leggere patologiche circolanti risultare difficilmente dosabile;
- *il rischio di falsi positivi per AL*: una gammopatia di incerto significato (MGUS) è frequente nella popolazione generale soprattutto anziana (3% dei casi > 50 anni e 5% dei casi > 70 anni) e può coesistere con un'amiloidosi TTR-relata³⁰;
- *il rischio di falsi negativi per ATTR*: in alcune ATTR, specialmente con mutazioni diverse dalla Val30Met, la cardiomiopatia può presentarsi come rilievo isolato, in quanto le manifestazioni neurologiche possono essere sfumate o ancora assenti e l'anamnesi familiare realmente o apparentemente negativa.

Flow chart diagnostiche dettagliate sono riportate nelle voci bibliografiche 6 e 40.

A completamento delle indagini diagnostiche, vogliamo segnalare alcune insidie che possono rendere problematica la diagnosi tissutale di amiloidosi e la sua tipizzazione:

- poiché l'intensità della birifrangenza verde può

essere molto variabile, sia per fattori tecnici che per ragioni legate al tipo di fibrilla, si rende talora necessario ripetere la colorazione rosso congo su sezioni di differente spessore^{41, 42};

- le indagini immunistochemiche possono risultare di dubbia interpretazione, in quanto spesso coesiste una positività per diversi anticorpi saggiati. Le spiegazioni sono solo in parte note:

- in molti casi di amiloidosi TTR-relate, le catene kappa circolanti possono contaminare le fibrille della TTR;
- in alcuni casi di AL, i depositi delle catene leggere kappa o lambda possono indurre un "effetto nido" ed attrarre TTR *wild-type* fisiologicamente in circolo;
- quando una MGUS coesiste con una amiloidosi TTR-relata, è possibile che vengano realmente espressi differenti tipi di fibrille amiloidi;
- talora, anche il rilievo di una forte positività per la TTR può costituire un falso positivo⁴³.

È per questo motivo che nei centri specializzati bisognerebbe attrezzarsi ad impiegare le nuove metodiche di sequenziamento proteico, che oggi possono essere effettuabili anche sulle piccole quantità delle BEM^{44, 45}.

Bibliografia

- Seward JB, Casaciang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1769-1779.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-596.
- Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 347-361.
- Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000; 130: 88-98.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14: 179-83.
- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a Heart Disease. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 797-808.
- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805-13.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic Cardiac Amyloidosis. Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation* 2009; 120: 203-1212.
- Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998; 91: 141-57.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59.
- Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411-423.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 398-408.
- Thomas PK. Genetic factors in amyloidosis. *J Med Genet* 1975; 12: 317-26.
- Westermarck P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 843-2845.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 112: 2047-60.
- Ikeda S. Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic backgrounds. *Intern. Med* 2004; 43: 1107-14.
- James TN. Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Ann Intern Med* 1966; 65: 28-36.
- Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res* 2004; 94: 1008-10.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol* 1979; 44: 413-7.
- Masugata H, Mizushige K, Senda S, et al. Physical properties of the mitral valve tissue assessed by tissue sound speed in cardiac amyloidosis: relationship to the severity of mitral regurgitation. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 1191-8.
- Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-146.
- Pellikka PA, Holmes Jr DR, Edwards WD, et al. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148: 662-666.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186-193.

24. Hosch W, Kristen AV, Libicher M, et al. Late enhancement in cardiac amyloidosis: correlation of MRI enhancement pattern with histopathological findings. *Amyloid* 2008; 15: 196-204.
25. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006; 92: 343-349.
26. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155-164.
27. Leone O, Longhi S, Quarta CC, et al. New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis. *Amyloid* 2012; 19: 99-105.
28. Smedema JP, James R. Tissue Doppler imaging and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in primary cardiac amyloidosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 984-986.
29. Sueyoshi E, Sakamoto I, Okimoto T, et al. Cardiac amyloidosis: typical imaging findings and diffuse myocardial damage demonstrated by delayed contrast-enhanced MRI. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 710-712.
30. Lachmann HJ, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-1791.
31. Sun JP, Stewart WJ, Jang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol* 2009; 103: 411-5.
32. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2101-2110.
33. Caporali R, Bonacci E, Epis O, et al. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 714-20.
34. Rapezzi C, Arbustini E, Ceforino AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2012 Dec. 4 [Epub ahead of print].
35. Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol* 2005; 58: 125-33.
36. Collins AB, Smith RN, Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol* 2009; 18: 205-16.
37. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, et al. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 274-8.
38. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076-84.
39. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Usefulness and limitations of (99m)Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 470-8.
40. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
41. Bergström, J, Gustavsson A, Hellman U, et al. Amyloid deposits in transthyretin-related amyloidosis: cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *Pathol* 2005; 206: 224-232.
42. Ihse E, Ybo A, Suhr O, et al. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 2008; 216: 253-61.
43. Satoskar AA, Efebera Y, Hasan A, et al. Strong transthyretin immunostaining: potential pitfall in cardiac amyloid typing. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1685-90.
44. Murphy CL, Eulitz M, Hrnčić R, et al. Chemical typing of amyloid protein contained in formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 135-142.
45. Benson MD, Breall J, Cummings OW, Liepnieks JJ. Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy. *Amyloid* 2009; 16: 9-14.

LIBRI RICEVUTI

Le tecniche di imaging nella diagnosi della cardiopatia ischemica

A cura di P. Guarini

Gruppo MAG Ed, 2013, pp. 150

La realizzazione di questo testo nasce dall'esigenza di mettere a confronto gli algoritmi diagnostici delle linee guida che riguardano la gestione del paziente con sospetta cardiopatia ischemica stabile con probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica e la gestione diagnostica che si utilizza nella pratica clinica quotidiana. La parte introduttiva del libro si sofferma sugli aspetti epidemiologici della cardiopatia ischemica stabile mettendone in risalto la prognosi. Si mettono a confronto tutte le tecniche di imaging sia di tipo funzionale per la valutazione

dell'ischemia miocardica, che di tipo anatomico per la valutazione della malattia aterosclerotica coronarica, sottolineando i punti di forza ma non trascurando i punti deboli di ogni tecnica diagnostica. Seguono due capitoli che trattano rispettivamente l'esigenza di ricercare e quantizzare l'ischemia miocardica e la necessità di mettere in evidenza lo stato della pareti delle arterie coronarie. Il libro presenta infine un atlante di immagini che rappresentano i principali quadri clinici con le differenti tecnologie.

