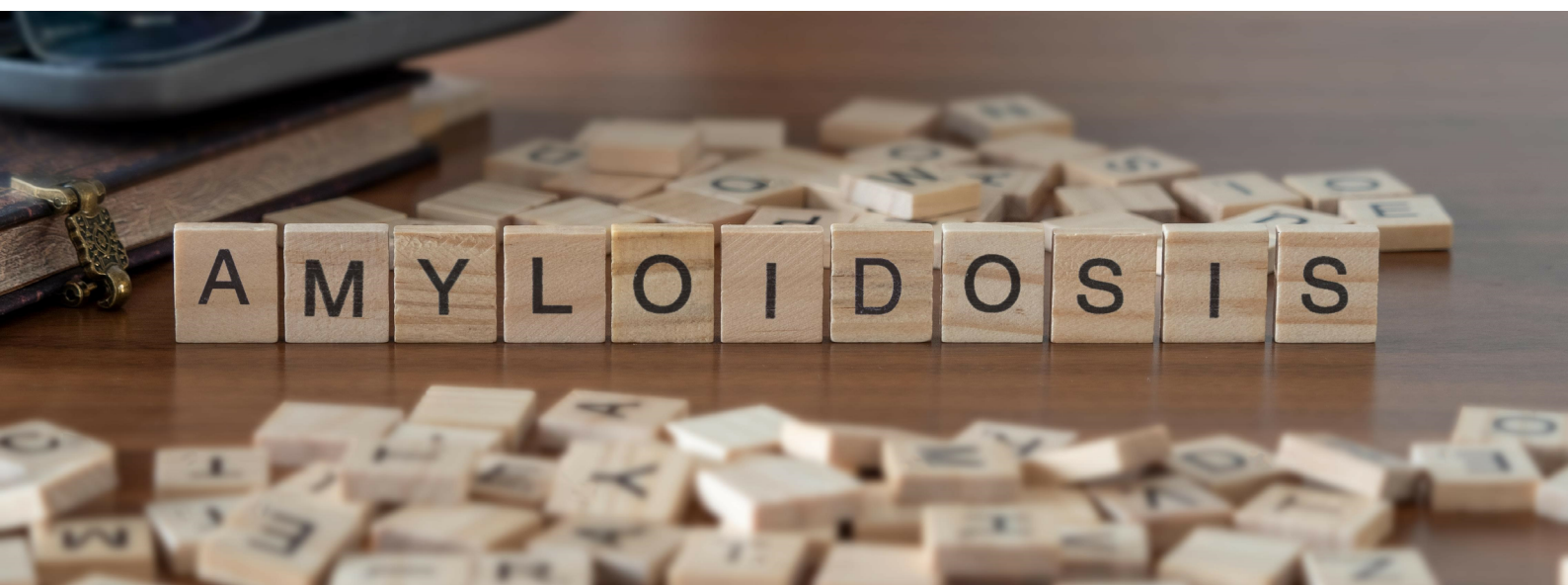


Amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR): overview della patologia

Dott. Massimo Mammucari¹; Prof. Giovambattista Desideri²

¹ Medico Di Medicina Generale, Specialista in Farmacoterapia Clinica, ASLRM-1, Roma; ² Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila



L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR) è una patologia cardiaca rara, invalidante e, purtroppo, ancora oggi sottodiagnosticata. Occorre, dunque, sensibilizzare e informare il medico affinché possa avere gli elementi per una diagnosi precoce e accurata della malattia per favorire gli esiti positivi.

Patogenesi/presentazione clinica

L'amiloidosi cardiaca (CA) è una forma di cardiomiopatia restrittiva provocata dall'accumulo nello spazio extra-cellulare cardiaco di amiloide, un insieme di frammenti di proteine strutturalmente alterate. Le principali forme di amiloidosi cardiaca comprendono l'amiloidosi da catene leggere (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR)¹.

La transtiretina è una proteina prodotta dal fegato, coinvolta nel trasporto della tiroxina e del retinolo,

che veicola attraverso il legame con la *Retinol Binding Protein* (RBP). L'ATTR deriva dall'accumulo di fibrille di transtiretina nello spazio extra-cellulare di diversi organi e sistemi, in particolare del cuore e del sistema nervoso¹.

Si riconoscono due forme di ATTR¹:

- la ATTR *wild-type* (ATTRwt) (forma acquisita, non ereditaria. È la forma più comune di amiloidosi cardiaca);
- la ATTR ereditaria o variante (ATTRv).

L'ATTRv deriva da mutazioni del gene per la TTR (ne sono state descritte oltre 120), trasmesse con modalità autosomica dominante. La presentazione clinica dell'ATTRv è molto eterogenea, potendo comprendere, in base alla mutazione responsabile, un fenotipo puramente neurologico (polineuropatia e disfunzione autonoma), un fenotipo puramente cardiaco o fenotipi misti, con diversa evoluzione e prognosi¹.

L'ATTRwt si manifesta con il progredire dell'età e interessa principalmente il cuore, sebbene possa coinvolgere anche i tessuti molli, determinando soprattutto fenomeni di stenosi del canale spinale e sindrome del tunnel carpale bilaterale. L'ATTRwt colpisce in genere i pazienti anziani di sesso maschile, con una prevalenza del 25% nei soggetti di età >85 anni. L'ATTRwt si associa spesso alla presenza di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF), ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi aortica¹.

La cardiomiopatia (CM) è una manifestazione comune dell'ATTR e si associa ad un'aspettativa di vita di 2-6 anni dalla diagnosi. I pazienti con ATTR-CM presentano dei sintomi simili allo scompenso cardiaco, quali l'intolleranza all'esercizio fisico e l'astenia, che portano a una ridotta capacità funzionale e a una compromissione della qualità di vita².

Diagnosi

La diagnosi di CA si basa su un algoritmo complesso, comprendente una serie di *red flags* cardiache ed extra-cardiache suggestive dell'accumulo di amiloide, che deve poi essere confermato tramite rilievi biotipici o in maniera non-invasiva tramite immuno-fissazione delle proteine sieriche, scintigrafia con difosfonati e indagini genetiche¹.

I pazienti con ATTR-CM presentano i segni e i sintomi tipici dello scompenso cardiaco, quali dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna, edemi, astenia, intolleranza all'esercizio, vertigini/sincope, palpitazioni, aritmie e anomalie della conduzione. Per tale motivo, spesso l'ATTR-CM viene erroneamente diagnosticata come cardiomiopatia ipertrofica o come HFpEF. A seconda della forma di ATTR coinvolta, la CM può associarsi a delle manifestazioni a carico del sistema nervoso o del tratto gastrointestinale². I segni ecocardiografici suggestivi di ATTR-CM comprendono un aumentato spessore della parete del ventricolo sinistro, un *pattern* di riempimento restrittivo, alterazioni dello *strain* miocardico longitudinale a carico del ventricolo destro e sinistro e un ispessimento del setto interatriale. I segni suggestivi alla risonanza magnetica comprendono una morfologia restrittiva, una cinetica al gadolinio anomala e un'espansione del volume extra-cellulare in base al *mapping* T1³. In presenza di segni e di sintomi suggestivi di ATTR, i primi passi per valutare la diagnosi prevedono l'esecuzione di una scintigrafia ossea, esame che se eseguito con ^{99m}Tc-DPD consente di distinguere l'ATTR dall'AL con un'accuratezza del 100%⁴.

L'approccio diagnostico ai pazienti con un sospetto di ATTR-CM dovrebbe comprendere anche la ricerca di proteine monoclonali. Il 40% dei pazienti con ATTR-CM presenta, infatti, una gammopatia monoclonale di significato ignoto (MGUS); in questo caso è necessario ricorrere alla biopsia endomiocardica per confermare la diagnosi. In assenza di una componente monoclonale, l'esame scintigrafico è invece sufficiente per la diagnosi (Fig. 1)³. Il test genetico, infine, è necessario per distinguere l'ATTRv dall'ATTRwt².

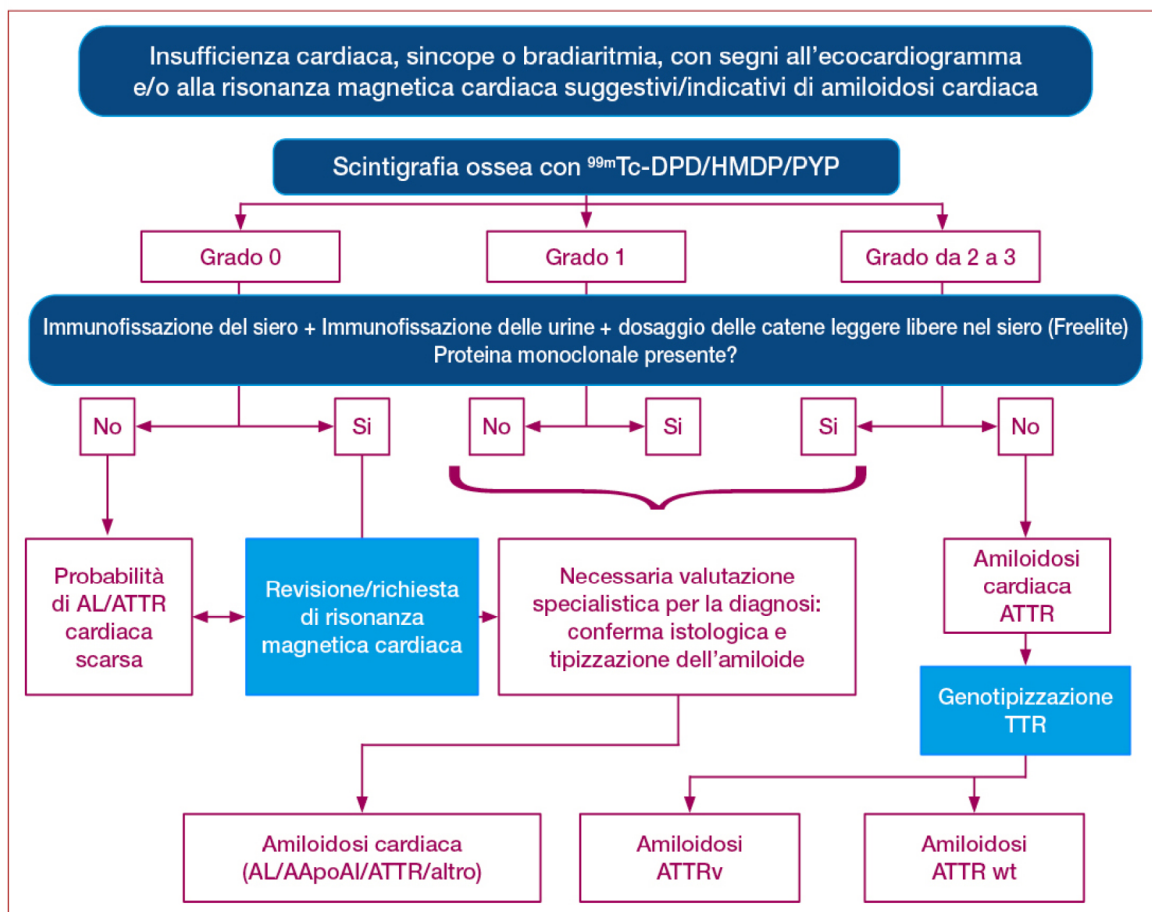


Figura 1. Algoritmo diagnostico per i pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca (da Gillmore JD et al., 2016, mod.³).

Bibliografia

1. Adam RD, Coriu D, Jercan A, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. ESC Heart Fail 2021;8:2380-2396. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
2. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail 2019;12:e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
3. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
4. 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;46:1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>

Con il contributo non condizionante di Pfizer srl



© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>