Amiloidosi cardiaca da transtiretina: una patologia misconosciuta

Data 19 luglio 2020
Categoria cardiovascolare

Un recente documento di consenso dell'American Heart Association (AHA) fa il punto sulla amiloidosi cardiaca da transtiretina, importante causa di scompenso nel paziente anziano

La cardiomiopatia amiloide da trantiretina (ATTR-CM) è causata dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili composte da aggregati di transtiretina (TTR), una proteina, un tempo chiamata prealbumina, normalmente prodotta dal fegato per il trasporto del retinolo e della tiroxina.
L'ATTR-CA è una malattia sistemica caratterizzata da grande eterogenicità clinica. Spesso si associa infatti a manifestazioni non cardiache, come la polineuropatia sensitiva o autonomica, la sindrome del tunnel carpale, la stenosi lombare, la rottura del tendine del bicipite brachiale.
La cardiopatia amiloide è peraltro soprattutto causa di scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata (HFpEF), con fenotipo principale caratterizzato da miocardiopatia ipertrofica con pattern restrittivo. La prevalenza negli anziani è infatti del 13-17% .

Nel caso della sindrome del tunnel carpale (50% dei casi) la compressione del nervo mediano è causata dalla deposizione di fibrille amiloidi nel legamento del carpo. Tale forma colpisce preferenzialmente i maschi anziani, con un coinvolgimento bilaterale, spesso sincrono, senza correlazione con i tipici fattori di rischio quali il trauma, l'esposizione alle vibrazioni o lavori manuali ripetitivi.
L'intervento di decompressione migliora i sintomi, ma la deposizione di nuova sostanza amiloide può portare alla recidiva nell'arco di alcuni anni, con necessità di un reintervento.
La s. del tunnel carpale precede spesso il coinvolgimento cardiaco da transtiretina di 5-8 fino a 10 anni.
Il meccanismo fisiopatologico della rottura del tendine del bicipite brachiale (segno di "Braccio di Ferro o di Popeye") non è ancora completamente chiarito, ma si ipotizza che la deposizione di fibrille amiloidi all'interno del tendine ne comporti il progressivo indebolimento. L'interessamento del tendine sembra anticipare di 5-10 anni il coinvolgimento cardiaco clinicamente manifesto.
La deposizione di sostanza amiloide nel canale vertebrale provoca un ispessimento del legamento flavo e, quindi, una stenosi dello spazio midollare.
Raramente è diagnosticata contestualmente all'amiloidosi. Spesso viene riferita una sintomatologia di lunga durata, che ha portato a interventi di decompressione sul canale vertebrale con scarso successo sulla sintomatologia dolorosa .

Diagnostica
La diagnosi è spesso tardiva, con progressione rapida verso la insufficienza cardiaca terminale.
I sintomi sono quelli dello scompenso, spesso è presente un versamento pleurico e pericardico (deposizione amiloide nelle sierose), ascite nelle fasi avanzate.
Descritto il dolore anginoso da malattia del microcircolo con coronarie epicardiche prive di lesioni, non rari episodi sincopali (aritmie, ipotensione ortostatica).
L'ecg, oltre a possibili aritmie (fibrillazione atriale, blocchi seno-atriali) e disturbi di conduzione (blocchi AV e blocchi di branca), evidenzia una discrepanza tra massa miocardica e "massa elettrica", con bassi voltaggi nelle periferiche, dovuta all'inerzia elettrica dell'amiloide.
L' ecocardiogramma (ispessimento delle pareti con aspetti iper-reflettenti, dilatazione biatriale, ispessimento valvolare con frequente stenosi aortica) e la risonanza magnetica sono essenziali per il sospetto clinico e per la diagnosi differenziale con altre cardiopatie, ipertrofiche (ipertensiva, miocardiopatia ipertrofica, valvolare), infiltrative (sarcoidosi, amiloidosi da catene leggere) e da accumulo (emocromatosi).
Il documento di consenso attribuisce un ruolo fondamentale alla scintigrafia con traccianti ossei (99mTc-DPD, 99mTc-HMDP, and 99mTc-PYP), che permette ad esempio la diagnosi differenziale con la amiloidosi cardiaca da catene leggere Ig (mieloma e gammopatia monoclonale), senza il ricorso alla biopsia endomiocardica.

Terapia
Fino a poco tempo fa la ATTR-CM era inesorabilmente progressiva, con una sopravvivenza mediana, nelle forme non trattate, di 2,5 anni per le forme dovute a mutazione e di 3,6 anni per la wild-type, la classica forma acquisita, senile .
Attualmente vengono riportate terapie che agiscono sul silenziamento genetico (inotersen, patisiran) o sulla stabilizzazione della proteina amiloide (tafamidis, diflunisal). Nel maggio 2019 la FDA ha approvato il tafamidis, sia nelle forme acquisite che ereditarie. La decisione è motivata dai risultati dello studio ATTR-ACT (Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial) , nel quale il farmaco ha ridotto la mortalità totale e la frequenza di ospedalizzazione per motivi cardiovascolari rispettivamente del 30% e del 32%. il profilo di sicurezza è risultato simile al placebo.

Conclusioni
L'amiloidosi cardiaca da TTR è una importante causa di scompenso cardiaco nell'anziano, ma in genere è sottodiagnosticata.
Mentre un tempo non esistevano terapie specifiche, attualmente alcuni farmaci hanno dimostrato risultati incoraggianti. Il MMG deve quindi sospettare la sua possibile presenza in situazioni "anomale", ad esempio in caso di ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata e correlata a bassi voltaggi all'ecg, di elevati livelli di peptidi natriuretici, sproporzionati

rispetto alla condizione emodinamica e associati all'aumento stabile e cronico dei livelli di troponina I e T .
La cardiopatia, oltre all'interessamento cardiaco, si associa ad alterazioni tenosinoviali che possono essere diagnosticate facilmente. Tali patologie possono precedere di anni lo sviluppo della cardiopatia manifesta e, quando presenti con le caratteristiche cliniche sopra descritte, rappresentano possibili red flags capaci di suscitare il sospetto clinico e l'invio del paziente alla consulenza cardiologica.

Giampaolo Collecchia e Gaia Lanforti

Bibliografia

1) Cappelli F. Amiloidosi da transtiretina: non solo una questione di cuore. www.cardiolink.it
2) Kittleson MM et al on behalf of the AHA. Scientific Statement. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. Circulation 2020; 142: e7-e22
3) Maurer MS et al. Tafamidis treatment of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007-16
4) Quarta CC, Solomon SD. Stabilizing transthyretin to treat ATTR cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1083-1084
5) Palmiero G et al. Amiloidosi cardiaca. www.cardiolink.it