

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Mediche Specialistiche

Ciclo XXVIII

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/D1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/11**

TITOLO TESI

**LO SCOMPENSO CARDIACO  
NELLA CARDIOMIOPATIA AMILOIDOTICA:  
UNO STUDIO EMODINAMICO ALL'INTERNO  
DELLE TRE PRINCIPALI FORME EZIOLOGICHE**

**Presentata da: Dott. SIMONE LONGHI**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Roberto Di Bartolomeo**

**Relatore**

**Prof. Claudio Rapezzi**

**Esame finale anno 2016**

# **INDICE**

<b><u>INDICE</u></b>	p.2
<b><u>INTRODUZIONE</u></b>	p.3
<b><u>SCOPO DELLO STUDIO</u></b>	p.9
<b><u>MATERIALI E METODI</u></b>	p.10
- <i>CLINICAL SETTING E PAZIENTI</i>	p.10
- <i>DEFINIZIONI DIAGNOSTICHE E VALUTAZIONE DEI PAZIENTI</i>	p.10
- <i>DEFINIZIONI STRUMENTALI</i>	p.11
- <i>DATI EMODINAMICI</i>	p.12
- <i>ISTOLOGIA ED IMMUNOISTOCHEMICA</i>	p.12
- <i>GENOTIPIZZAZIONE</i>	p.12
- <i>FOLLOW-UP</i>	p.13
<b><u>ANALISI STATISTICA</u></b>	p.13
<b><u>RISULTATI</u></b>	p.14
- <i>POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO</i>	p.14
- <i>PROFILO EMODINAMICO DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO</i>	p.15
- <i>DETERMINANTI DELLA DISFUNZIONE CARDIACA</i>	p.16
- <i>OUTCOME E STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA</i>	p.16
<b><u>DISCUSSIONE</u></b>	p.18
<b><u>LIMITAZIONI</u></b>	p.22
<b><u>CONCLUSIONI</u></b>	p.23
<b><u>BIBLIOGRAFIA</u></b>	p.24
<b><u>TABELLE</u></b>	p.28
<b><u>FIGURE</u></b>	p.38

## INTRODUZIONE

Il termine amiloidosi descrive un ampio gruppo di patologie acquisite o ereditarie, localizzate o sistemiche, che condividono una caratteristica: la deposizione extracellulare di proteine fibrillari insolubili che determina una disorganizzazione della struttura dei tessuti coinvolti con conseguente disfunzione d'organo [1,2].

Nonostante le proteine implicate nel processo amiloidogenico siano diverse, esse condividono proprietà tintoriali e strutturali comuni [1-4]:

- un aspetto di sostanza amorfa al microscopio a luce normale (Figura 1, sinistra),
- la birifrangenza “apple green” con la colorazione Rosso Congo al microscopio a luce polarizzata (Figura 1, destra),
- un'ultrastruttura composta da fibrille di diametro variabile tra 7 e 10 nm, costituite da amiloide e da altri fattori additivi, quali i proteoglicani,
- una conformazione “ $\beta$  pleated-sheet” alla spettroscopia a raggi infrarossi, determinante principale del potenziale amiloidogenico della proteina

La classificazione attualmente in uso (tabella 1), si basa sulla natura chimica del precursore proteico della fibrilla di amiloide e sulla sindrome clinica che ne consegue [3]. In generale, la lettera A (che sta per amiloidosi) è seguita da un suffisso che rappresenta l'abbreviazione del nome della proteina precursore. Per esempio, quando le fibrille di amiloide derivano dalle catene leggere (Light Chains) delle immunoglobuline, la fibrilla di amiloide è denominata AL e la patologia associata “amiloidosi AL”.

In generale il cuore è uno degli organi “bersaglio” in cui più frequentemente si deposita l'amiloide: in alcune forme è la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti, in altre può rappresentare un reperto accidentale e privo di significato funzionale [1,2].

L'amiloidosi cardiaca non rappresenta una singola entità, ma è caratterizzata da un background patogenetico eterogeneo riconducibile, nel mondo occidentale, principalmente a tre forme eziologiche distinte [5,6,7]:

- 1) l'amiloidosi AL (un tempo nota come amiloidosi primaria), la forma più frequente di amiloidosi sistemica, secondaria alla presenza di cloni plasmacellulari nel midollo osseo che producono catene leggere libere circolanti delle immunoglobuline responsabili dei depositi fibrillari;
- 2) l'amiloidosi ereditaria correlata alla transtiretina (m-ATTR), malattia autosomica dominante con espressività variabile e penetranza incompleta, che può essere causata da oltre 100 mutazioni del gene della transtiretina;
- 3) l'amiloidosi sistemica senile (Senile Systemic Amyloidosis, SSA) da depositi di transtiretina non mutata (wild-type, wt-ATTR).

Inoltre, come conseguenza di infezioni croniche, nei Paesi in via di sviluppo non è infrequente l'amiloidosi secondaria (AA) [5]. Infine, ci sono rare forme ereditarie non transtiretino-correlate quali quelle secondarie a mutazioni per il fibrinogeno, l'apolipoproteina (Apo-AI ed Apo-AII) e la gelsolina [5]. Le mutazioni per il fibrinogeno e l'apolipoproteina determinano principalmente nefropatie progressive e solo raramente causano cardiomiopatie. La mutazione della gelsolina invece, endemica in Finlandia ma rara nel resto del mondo, provoca principalmente neuropatie, nefropatie e a livello cardiaco si manifesta pressoché esclusivamente con disturbi della conduzione [5].

L'incidenza della forma AL è stimata circa 6-10 nuovi casi/anno per milione di abitanti nel Regno Unito e Stati Uniti. Questo tipo di amiloidosi è una malattia rapidamente progressiva che colpisce più organi, compreso il cuore nel 50% dei pazienti. La prognosi dei pazienti con amiloidosi AL è ridotta soprattutto quando è presente coinvolgimento cardiaco, con una sopravvivenza mediana di 5 mesi dalla diagnosi [1,2]. Lo spettro clinico della m-ATTR varia da un coinvolgimento esclusivamente neurologico a una presentazione clinica prevalentemente cardiaca. Questa eterogeneità è legata a diversi fattori, tra cui specifiche mutazione del gene della transtiretina, il

Sesso del paziente e quello del genitore che ha trasmesso la patologia, l'area geografica di appartenenza (endemica vs. non endemica).[6] Al contrario, wt-ATTR colpisce quasi esclusivamente uomini anziani. In tutti questi principali sottogruppi eziologici della malattia, la presenza di coinvolgimento cardiaco è un noto fattore prognostico negativo [1,6].

La cardiomiopatia amiloidotica è considerata lo stereotipo delle cardiomiopatie infiltrative ed è caratterizzata da un incremento degli spessori parietali con fisiologia restrittiva ed aumentata rigidità strutturale che causa un rapido incremento delle pressioni intraventricolari in associazione ad un solo lieve incremento dei volumi di riempimento [9,10]. Oltre al coinvolgimento parietale, l'amiloide infila gli atri (favorendo la comparsa di aritmie sopraventricolari e la formazione di trombi), i vasi intramiocardici (determinando ischemia miocardica), ed il sistema di conduzione (determinando blocchi atrioventricolari ed intraventricolari, talora con necessità di impianto di pace-maker) [1].

Nonostante una diagnosi definitiva si possa ottenere rapidamente attraverso l'analisi istologica ed immunoistochimica su tessuti biopsici e la biologia molecolare [1] l'amiloidosi cardiaca risulta ancora una malattia ampiamente sottodiagnosticata per almeno due ragioni: in primo luogo spesso le caratteristiche elettrocardiografiche ed ecocardiografiche sono aspecifiche e possono mimare quelle di altre malattie più frequenti, incluse la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiopatia ipertensiva e la cardiopatia ischemica; in secondo luogo, ad eccezione dei casi in cui la diagnosi di amiloidosi sistemica è già stata posta e quindi i sintomi cardiaci sono rapidamente attribuiti ad amiloidosi cardiaca, quando l'amiloidosi coinvolge isolatamente il cuore o quando predominano le manifestazioni cardiache nell'ambito di un interessamento multiorgano non diagnosticato, il sospetto clinico può non emergere fino alle fasi tardive della malattia e i pazienti possono venire a contatto con una varietà di specialisti (soprattutto ematologi, neurologi e nefrologi) senza necessariamente giungere all'attenzione del cardiologo [1].

A causa della natura proteiforme della malattia, l'elemento centrale per la diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica è rappresentato dal sospetto. Gli strumenti principali per un sospetto di amiloidosi cardiaca sono l'elettrocardiogramma (ECG) e l'ecocardiogramma e in particolare la lettura integrata delle due metodiche.

Dal punto di vista elettrocardiografico, la presenza di bassi voltaggi del QRS (ampiezza QRS  $\leq 0.5$  mV nelle derivazioni periferiche o  $\leq 1$  mV nelle derivazioni precordiali) è da sempre ritenuta uno degli elementi principali per la diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca. Tuttavia, la prevalenza di bassi voltaggi varia considerevolmente tra le varie popolazioni studiate: 46% in ampia serie di 127 pazienti con amiloidosi confermata alla biopsia [11], 75% in una serie più ampia di pazienti (ma senza conferma istologica in tutti i casi) [12]. Un recente studio ha sottolineato il ruolo dell'eziologia dell'amiloidosi nell'eterogeneità delle manifestazioni elettrocardiografiche, rilevando una prevalenza di bassi voltaggi che va da 60% nella forma AL a 30-40% nelle forme da transtiretina [6]. Altri reperti elettrocardiografici considerati tipici sono un aspetto a pseudonecrosi (senza segni infartuali all'ecocardiogramma), la presenza di blocchi atrio-ventricolari di vario grado e blocchi di branca sia destra sia sinistra [6,11].

All'ecocardiogramma (Figura 2) la cardiomiopatia amiloidotica è genericamente caratterizzata da un aumento concentrico degli spessori biventricolari (in assenza di dilatazione ventricolare), delle valvole atrio-ventricolari ( $> 5$  mm), del setto interatriale. Sono anche frequenti l'abnorme eco-riflettenza ("granular sparkling") del miocardio ventricolare ed il versamento pericardico, più spesso di grado lieve.

La coesistenza di ipertrofia ventricolare sinistra concentrica con lieve ipocinesia globale ma normali volumi del ventricolo sinistro o la compresenza di volumi e frazione d'iezione del ventricolo del tutto normali e di ridotta velocità di ispessimento parietale [13] sono due combinazioni diverse entrambe altamente evocative di cardiomiopatia amiloidotica. Infatti i miociti subendocardici, poiché sono orientati longitudinalmente, sono suscettibili al danno da compressione determinando

una precoce riduzione della contrazione longitudinale. Questo dato è dimostrato sia con la metodica del Tissue Doppler Imaging (TDI) sia con lo Strain Imaging [1]. Lo studio Doppler può rilevare gradi variabili di disfunzione diastolica, mentre un pattern di riempimento transmitralico di tipo restrittivo si può apprezzare soprattutto nelle fasi avanzate della malattia.

La relazione tra i voltaggi del QRS all'ECG e l'ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma sembra essere peculiare e la cardiomiopatia amiloidotica può essere opportunamente sospettata da indici non invasivi combinando i reperti ECG-ecocardiogramma: è stata trovata una relazione inversa tra i voltaggi ECG (indice di Sokolow) e la massa ventricolare sinistra in associazione alla diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica AL [14]; la combinazione di un pattern con bassi voltaggi e lo spessore del setto > 1.98 cm identifica l'amiloidosi cardiaca (AL) con una sensibilità del 72% ed una specificità del 91% [15]. Il QRS score totale diviso per la massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie di massa corporea fornisce un'elevata performance diagnostica nell'identificare la cardiomiopatia amiloidotica (ad eziologia sia ATTR che AL) tra i pazienti con aumentati spessori parietali del ventricolo sinistro (inclusa cardiomiopatia ipertrofica e cardiopatia ipertensiva) [16]

Un ulteriore esame diagnostico a disposizione è rappresentato dalla scintigrafia total body. Nel corso degli ultimi decenni sono stati studiati diversi traccianti scintigrafici (principalmente fosfonati) per la valutazione dei depositi di amiloide a livello cardiaco, con risultati molto eterogenei e talora contraddittori. In un precedente studio condotto tra il 2004 e il 2005 presso il nostro Centro, in collaborazione con l'U.O. di Medicina Nucleare, abbiamo osservato come, in una serie di 15 pazienti affetti da cardiomiopatia amiloidotica transtiretino-correlata (sia mutata sia wild-type) e 10 affetti da cardiomiopatia amiloidotica AL-relata, il  $^{99m}\text{Tc}$ -dicarbossipropano-difosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD), un tracciante ampiamente disponibile ed utilizzato nella stadiazione di tumori solidi con secondarismi ossei, fosse in grado di identificare la deposizione di amiloide nel miocardio dei pazienti con eziologia transtiretino-relata ma non di quelli con forma AL (Figura 3), risultando pertanto utile nella diagnosi differenziale fra le due forme di amiloidosi [17].

L'analisi istologica resta comunque il gold standard diagnostico, con la dimostrazione in almeno un organo coinvolto della caratteristica birifrangenza “apple green” al microscopio a luce polarizzata, dopo fissazione del prelievo con il colorante rosso Congo [18].

L'eziologia finale di amiloidosi cardiaca è determinata dall'indagine immunocistochimica (con anticorpi specifici) sul reperto biptico [16] (con necessità di indagine genetica per la ricerca di mutazioni in caso di forma transtiretino-relata) sebbene moderne tecniche di proteomica siano usate sempre più di frequente poiché più specifiche e sensibili [19].

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scompenso cardiaco (HF) rappresenta una delle principali manifestazioni cliniche dell'amiloidosi cardiaca (AC) in tutte e tre le forme eziologiche [1]. In questi pazienti, HF è la causa più frequente di osservazione medica e ha importanti implicazioni prognostiche [1,6]. Tuttavia, gli studi fisiopatologici riguardanti HF in questa cardiomiopatia sono basati quasi esclusivamente su dati ecocardiografici [1] e pochi studi hanno analizzato anche l'aspetto emodinamico [6,20,21]. Inoltre, non è stata eseguita una precisa caratterizzazione di HF in questi pazienti e la maggior parte delle conoscenze derivano da singole forme di amiloidosi o da studi autoptici [20,21].

Pertanto, abbiamo deciso di analizzare in dettaglio le caratteristiche cliniche e strumentali dei pazienti affetti da AC e HF e di valutare inoltre il profilo emodinamico e l'outcome al fine di indentificare possibili differenze fra le tre principali forme eziologiche.

## **MATERIALI E METODI**

### **Clinical setting e pazienti**

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo, longitudinale di tutti i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi finale di AC tra il 1990 e Giugno 2015. I dati sono stati raccolti in un database centralizzato. Le cartelle cliniche dei pazienti sono state esaminate per stabilire la prevalenza dello scompenso cardiaco sia al momento della loro prima valutazione presso il nostro Centro (o nei precedenti 6 mesi), sia l'incidenza di tali episodi durante il follow-up clinico.

Il profilo dei pazienti con insufficienza cardiaca al momento della prima valutazione è stato confrontato con quella dei pazienti che non mostravano segni o sintomi di HF alla prima valutazione clinica. Alla presentazione, tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato per la pubblicazione anonima di dati scientifici.

### **Definizioni diagnostiche e valutazione dei pazienti**

La diagnosi di amiloidosi sistemica è stata definita dalla documentazione istologica, in almeno un organo coinvolto, di colorazione rosso Congo e tipica birifrangenza “apple-green” al microscopio a luce polarizzata [18,22]. AC è stato definito ecocardiograficamente come uno spessore telesistolico del setto interventricolare > 1,2 cm, in assenza di qualsiasi altra causa di ipertrofia ventricolare. [1] Altri segni ecocardiografici suggestivi di amiloidosi cardiaca (in aggiunta all'aumentato spessore della parete del ventricolo sinistro (LV)) sono stati sistematicamente controllati e includono aspetto a tipo “granular-sparkling”, aumento dello spessore delle valvole atrio-ventricolari o del setto interatriale, e versamento pericardico [1,23].

La distinzione tra amiloidosi TTR-relata ed AL è basata sulla genotipizzazione e/o immunostochimica [24,25]. La diagnosi di m-ATTR è definita dalla presenza di una mutazione documentata all'analisi del DNA [26], wt-ATTR invece mediante la positività per TTR all'immunostochimica (della biopsia endomiocardica) in assenza di mutazione del gene della TTR

all'analisi genica [27], AL invece dalla presenza di un clono plasmacellulare a livello del midollo osseo e immunohistochimica negativa per TTR in assenza di mutazioni del gene della TTR all'analisi genica [28,29].

In tutti i pazienti, le indagini cardiache comprendevano un'accurata ricerca di tutti i tipici segni e sintomi d'insufficienza cardiaca, ECG a 12 derivazioni [30] ed ecocardiografia transtoracica [31].

Il cateterismo cardiaco destro e la biopsia endomiocardica sono stati eseguiti in pazienti selezionati con finalità diagnostiche o cliniche. HF avanzato è stato definito dalla presenza di importanti segni e/o sintomi di HF (cioè classe NYHA III-IV) al momento della prima valutazione presso il nostro Centro o presente nei sei mesi precedenti. Pazienti affetti da AC TTR-relata in trattamento con i nuovi farmaci (cioè stabilizzatori del tetramero) non sono stati arruolati.

Il coinvolgimento renale è stato definito come la presenza nelle urine delle 24 ore di proteine  $\geq 0.5$  g/die e l'insufficienza renale come velocità di filtrazione glomerulare  $< 60$  ml/min./ $1.73$  m<sup>2</sup>.

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico si basa sulla presenza di segni e sintomi neurologici quali la tipica neuropatia periferica sensomotoria simmetrica ascendente.

L'insufficienza autonoma invece è definita dalla presenza di ipotensione ortostatica e disturbi gastroenterici non legati ad infiltrazioni d'organo diretto [32].

### **Definizioni strumentali.**

Le indagini elettrocardiografiche ed ecocardiografiche sono basate sulle definizioni standard [30]. ECG anormali sono stati definiti dalla presenza di una o più delle seguenti caratteristiche: disturbi della conduzione (blocco atrioventricolare, blocco di branca destra, blocco di branca sinistra, emiblocco anteriore sinistra o emiblocco posteriore), bassi potenziali del QRS (ampiezza del QRS  $\leq 0.5$  mV in tutte le derivazioni o  $\leq 1$  mV nelle derivazioni precordiali), anomalie del tratto ST e T e pattern da "pseudo-infarto". All'ecocardiogramma il profilo di riempimento restrittivo del LV è stato definito in termini di tempo di decelerazione dell'onda E  $< 150$  msec e dal rapporto onda E/A  $> 2,5$  al Doppler pulsato [33]. La frazione di contrazione miocardica (MCF), una misura

volumetrica di accorciamento del miocardio, è stato definito come il rapporto tra volume di eiezione (SV) e il volume miocardico (MV) [34].

### **Dati emodinamici.**

I dati emodinamici sono disponibili per tutti i pazienti regolarmente sottoposti a biopsia miocardica per la diagnosi eziologica o per una valutazione clinica basale. I dati disponibili includono pressione atriale destra (normale  $\leq 5$  mmHg), pressione sistolica (15-30 mmHg) e telediastolica (normale 1-7) del ventricolo destro, morfologia a tipo “dip-plateau” del ventricolo destro, pressione capillare polmonare (normale  $\leq 12$  mmHg), resistenze polmonare (0.25-1.6 HRU/Wood units), indice cardiaco (normale tra 2,5 e 4 L/min /m<sup>2</sup>), pressione aortica media (70-105 mmHg) sistolica (90-140 mmHg) e diastolica (60-90 mmHg), gittata sistolica (70 mL), gittata cardiaca (5 L/min).

### **Istologia e immunoistochimica.**

La documentazione istologica di deposito di amiloide è stata ottenuta o sul tessuto adiposo sottocutaneo dal grasso addominale o su biopsie endomiocardiche. Tutti i campioni (5 per paziente) sono stati elaborati e sezioni di 2  $\mu$ m sono state testate per la presenza di amiloide con la colorazione “rosso congo” e birifrangenza “apple-green” al microscopio ottico a luce polarizzata. La localizzazione di amiloide è stata descritta in termini d’infiltrazione interstiziale, vascolare ed endocardica [35]. L'analisi immunoistochimica è stata eseguita con il metodo Streptavidina-Biotina LSAB marcato utilizzando un anticorpo contro TTR (R.P. Linke, Max Plank Institute di Biochimica, Germania), o con immunoelettromicroscopia utilizzando anticorpi specifici (DAKO, Ely, Regno Unito).

### **Genotipizzazione.**

Il DNA genomico è stato isolato da sangue periferico con tecniche standard. Gli esoni 2, 3 e 4 del gene della TTR sono stati amplificati mediante PCR (Takara ExTaq polimerasi) utilizzando primer precedentemente descritto [26]. Frammenti amplificati di DNA sono stati sequenziati direttamente utilizzando ABI Prism 3130.

### **Follow-up.**

Il piano del follow-up si è basato su esigenze cliniche (o ogni 6 mesi). Il follow-up si è chiuso nel Giugno 2015. Lo stato vitale dei pazienti senza visita negli ultimi 6 mesi è stato accertato per telefono e/o contattando il medico di base. Gli eventi che si sono verificati durante il periodo di studio, come la morte e di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), sono stati tutti registrati.

### **Analisi statistica.**

I risultati statistici sono espressi come media  $\pm$  DS, mediana (range interquartile), o numeri (valori percentuali). Nelle tabelle di contingenza, l'indipendenza delle variabili categoriche è stata testata utilizzando il test di Fisher o il test del chi-quadrato di Pearson (secondo la regola di Cochran).

L'indipendenza delle variabili continue è stata analizzata utilizzando il test di Mann-Whitney U/Kruskal-Wallis. Per confronti multipli abbiamo calcolato i valori di p con il test di Bonferroni-adjusted. Le analisi sono state condotte utilizzando STATA 11.2 SE (Stata Corporation, Texas, TX). La sopravvivenza globale è stata analizzata con curve di Kaplan-Meyer. I pazienti sono stati censurati al momento del trapianto d'organo. Per esplorare i fattori di rischio associati alla mortalità totale l'analisi di regressione di Cox è stata inizialmente effettuata utilizzando variabili cliniche e strumentali. L'analisi multivariata è stata poi eseguita inserendo nel modello un insieme di variabili che sono state considerate significative all'analisi univariata ( $p < 0,1$ ) o sulla base del loro potenziale rilevanza clinica o fisiopatologico. Le analisi sono state condotte utilizzando STATA 11.2 SE (Stata Corporation, Texas, TX). valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati significativi.

## RISULTATI

### **Popolazione oggetto dello studio**

Durante il periodo di studio, 340 pazienti affetti da AC (145 AL, 119 m-ATTR, 76 wt-ATTR) sono stati valutati presso il nostro Centro; di questi, 96 (28%) hanno mostrato segni e sintomi di HF al momento della prima valutazione (52 AL, 22 m-ATTR, 22 wt-ATTR). La diagnosi è basata sulla biopsia endomiocardica in 192 casi e nei restanti casi su un tipico aspetto ecocardiografico associato alla presenza di mutazione del gene della transtiretina o di discrasia plasmacellule. Tra i pazienti con m-ATTR AC, 32 (27%) erano affetti dalla mutazione Ile68Leu, 25 (21%) Gln89Glu, 18 (15%) Val30Met e nei 44 casi restanti (37%) erano presenti altre diverse mutazioni.

Le tabelle 2,3 e 4 mostrano il profilo clinico e strumentale dei 340 pazienti affetti da AC in base alla presenza di HF e alle principali eziologie. Nei pazienti affetti da AL e HF alla presentazione, bassi potenziali del QRS e una tendenza alla tachicardia sono elementi presenti nei tracciati elettrocardiografici; in questi pazienti inoltre l'ecocardiogramma documenta più frequentemente un pattern transmitralico restrittivo e ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LV), pur in presenza di uguali spessori parietali del LV dei pazienti in buon compenso cardiaco. Il paziente con m-ATTR in classe NYHA III-IV mostra ridotti valori pressori sisto-diastolici alla presentazione e un filtrato glomerulare ridotto; frequentemente vi è documentazione di fibrillazione atriale, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare a tipo "ischemia" e bassi potenziali del QRS all'ECG di superficie. Inoltre, l'ecocardiogramma mostra spessori parietali incrementati, una ridotta frazione d'eiezione (EF) e MCF rispetto ai pazienti senza segni di HF. Pazienti affetti da wt-ATTR e HF non mostrano differenze strumentali rispetto ai pazienti in classe NYHA I-II. Nei pazienti AL e m-ATTR con HF alla presentazione, il valore di MCF è ridotto se confrontato con i pazienti in buon compenso cardiaco; non ci sono invece differenze significative nei valori di MCF fra i pazienti affetti da wt-ATTR AC.

Confrontando tutti i pazienti con HF delle tre eziologie (tabella 6) osserviamo come i pazienti affetti dalla forma senile siano, come noto, più spesso uomini di età avanzata con fibrillazione atriale al tracciato di base. Inoltre, rispetto ai pazienti in HF delle altre due eziologie, hanno una storia di pregressa sindrome del tunnel carpale. I pazienti AL in classe NYHA III-IV invece mostrano una frequenza cardiaca aumentata all'ECG e bassi voltaggi del QRS; l'ecocardiogramma documenta spesso versamento pericardico e pattern transmitralico restrittivo. I pazienti m-ATTR e HF mostrano un profilo ecocardiografico caratterizzato da spessori parietali medi maggiori e camere cardiache lievemente dilatate in assenza di differenze di frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) rispetto ai restanti pazienti in HF.

Nei 96 pazienti affetti da AC e HF alla presentazione, il valore di LVEF era compreso fra il 22 e il 67% ed era  $< 50\%$  in 50 pazienti (52%), senza differenze tra le principali forme eziologiche (56% nella AL, 50% in m-ATTR, 45% in wt-ATTR, figura 4). Quando abbiamo considerato il valore di LVEF  $< 40\%$ , i pazienti affetti da HF erano il 26% e senza differenze significative fra i vari sottogruppi eziologici (figura 5).

### **Profilo emodinamico della popolazione in studio**

192 pazienti affetti da AC (57%) sono stati sottoposti a studio emodinamico in corso di terapia diuretica ottimizzata. La tabella 5 mostra i principali parametri emodinamici in base alla presenza di HF e alle principali eziologie. In tutti i casi pazienti con HF presentano un ridotto cardiac index (CI) e stroke volume. Nei pazienti con AC TTR-relata in classe NYHA III-IV alla presentazione è stato documentata un'aumentata pressione atriale destra (RA), mentre nel solo gruppo dei m-ATTR era presente anche un'aumentata pressione d'incuneamento polmonare (PCWP) e pressione polmonare (PAP). Non emergono invece differenze fra le tre forme in termini di valori registrati al cateterismo cardiaco destro ad eccezione di una tendenza all'ipotensione nei pazienti AL in scompenso cardiaco (tabella 6).

La figura 6 confronta il valore di PCWP con CI nei pazienti con scompenso cardiaco: in più del 70% dei pazienti è stata documentata una PCWP aumentata e un ridotto CI, mentre il 18% ha PCWP normale e ridotta CI. Inoltre, in 4 casi i valori di PCWP e CI registrati al cateterismo cardiaco destro sono normali. Se confrontiamo, invece, EF e PCWP osserviamo che i valori di EF mostrano un “continuum” dal 22% al 67% (figura 7). Nel 45% dei casi, il valore di EF sono ridotti con un'aumentata PCWP, mentre nel 30% i valori di EF sono normali con un PCWP aumentato. Ancora una volta, 10 pazienti hanno normale EF e PCWP in presenza di HF alla valutazione clinica. Una regressione lineare ( $r = 0.8$ ,  $p < 0,0001$ ) è presente quando confrontiamo RA e PCWP (figura 8).

### **Determinanti della disfunzione cardiaca**

La disponibilità di numerosi dati emodinamici ed ecocardiografici ci ha permesso di individuare i principali determinanti della disfunzione cardiaca nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro. La tabella 7 mostra una regressione lineare per le variabili più note: EF, spessore medio della parete del LV, PCWP, CI, MCF. Il sesso maschile è correlato ad una ridotta EF e aumentato spessore medio della parete del LV; la fibrillazione atriale al primo ECG è associata a ridotta EF e CI e ad un aumento PCWP mentre l'età al momento della diagnosi è correlata ad un aumento della PCWP e ridotto CI.

### **Outcome e stratificazione prognostica**

Durante il follow-up 66 (27%) dei 244 pazienti in classe NYHA I-II alla presentazione hanno sviluppato segni e sintomi di HF: 29 AL, 23 wt-ATTR, 14 m-ATTR (di cui 9 portatori della mutazione Ile68Leu) con incidenza pari a 6.2% person/years.

I pazienti con HF alla presentazione hanno una sopravvivenza inferiore se rapportati agli stessi in buon compenso emodinamico, sia nella popolazione generale (figura 9) sia nei tre sottogruppi principali (figure 10,11,12). Quando abbiamo stratificato la sopravvivenza in base alla EF ( $\geq 50\%$

vs <50%) non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza (figura 13). Gli stessi risultati sono stati evidenti anche considerando  $EF \geq 40\%$  vs <40% (figura 14).

Inoltre, abbiamo analizzato i principali fattori predittivi di mortalità nei pazienti con dati HF e dati emodinamici: la sola eziologia AL e CI al cateterismo cardiaco destro sono risultati essere predittivi indipendenti di sopravvivenza nei pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione (tabella 8).

## DISCUSSIONE

Il nostro studio fornisce una dettagliata analisi emodinamica di HF nelle tre principali forme di AC, comprensiva di aspetti clinici, strumentali, fisiopatologici ed implicazioni prognostiche.

La popolazione oggetto dello studio è stata seguita in un centro nazionale di riferimento per l'AC, dotato inoltre di programma di trapianto cardiaco e multiorgano. Ciò in parte può spiegare una certa preselezione di gravità del paziente, soprattutto se si considera l'alta percentuale di pazienti con cardiomiopatia rapportata al numero totale di quelli affetti da amiloidosi sistemica (58%). Peraltro, i profili clinici e demografici della nostra popolazione sono in linea con quelli di altre casistiche riportate in letteratura, derivanti da altri centri di riferimento [29, 33, 36-40]. Anche la nostra prevalenza di HF alla presentazione (28% nella popolazione generale, 36% in AL, 18% in m-ATTR, 29% in wt-ATTR) è in linea con quella che si desume da altre casistiche pubblicate, anche se non focalizzate specificamente sul problema HF [36-40]. Inoltre, l'elevata frequenza di casi di HF nei pazienti affetti da wt-ATTR (circa 1/3 dei casi) conferma quanto riportato da *Pinney et al* nella più grande serie a disposizione di pazienti wt-ATTR [41] (il 34%) e dallo studio TRACS [42] in cui i pazienti affetti da wt-ATTR e m-ATTR sono stati valutati al baseline oltre che clinicamente anche con i principali markers di HF: incremento dei valori di NT pro-BNP, riduzione del "6 minutes walk-test" e il test "KCCQ quality of life".

Analizzando in dettaglio gli aspetti clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici dei pazienti affetti da AC in classe NYHA III-IV alla presentazione emergono dei dati interessanti. I pazienti AL mostrano una ridotta EF e MCF all'ecocardiogramma, pur in presenza di uguali valori di spessori parietali del LV. Questi dati sono concordi con un possibile effetto tossico diretto delle catene leggere libere: la disfunzione cardiaca, infatti, è mediata dallo stress ossidativo delle catene leggere stesse sui miociti, con conseguente alterazione della loro funzione contrattile [25,43].

Differente è invece la situazione nel sottogruppo dei pazienti affetti da m-ATTR: aumentati valori di spessori parietali caratterizzano i pazienti in classe NYHA III-IV a cui si associa una ridotta EF e

MCF, come conseguenza della cronica e lenta infiltrazione interstiziale da parte delle proteine “misfolded” della transtiretina [6]. È interessante notare come in tutte e tre le forme, i pazienti con HF alla presentazione mostrano più frequentemente un tracciato con bassi potenziali del QRS rispetto ai pazienti in buon compenso emodinamico, in cui peraltro tale elemento non è raro. Questo sembra essere legato ancora una volta all’effetto tossico miocellulare delle catene libere circolanti nelle AL, e alla cronica infiltrazione nelle forme transtiretino-relate (m-ATTR e wt-ATTR) con progressivo incremento di spessore parietale, riduzione della funzione di pompa e perdita del potenziale [6]. La cronica infiltrazione della transtiretina (sia mutata sia wild-type) rende inoltre ragione della presenza di spessori parietali aumentati del LV nei pazienti con HF e AC TTR-relata rispetto ai pazienti AL della classe funzionale pur in assenza di differenze di LVEF. Inoltre, un’anamnesi positiva per sindrome del tunnel carpale in pazienti con segni e sintomi di scompenso cardiaco è tipica di wt-ATTR AC e la sua presenza deve porre il forte sospetto di tale patologia.

Molto spesso lo scompenso cardiaco del paziente affetto da AC di tutte e tre le forme è considerato come “a funzione sistolica preservata” e con fisiopatologia restrittiva ed è descritto come “prevalentemente destro” [1,6,20,21]. Il nostro studio non conferma nessuna di queste tre generalizzazioni. Il valore di LVEF è compreso in un ampio range, dal 22% al 67%, con un valore <50% in circa la metà dei casi e <40% in circa un quarto dei casi, senza differenze rilevanti fra le diverse eziologie (Figure 4 e 5). Nel singolo caso quindi coesistono diversi meccanismi sistolici e diastolici responsabili della ridotta performance ventricolare, anche se la combinazione più frequente (45%) prevede elevata PCWP e ridotta LVEF (Figure 7). In oltre il 70% dei casi sono presenti ridotti valori di CI e aumentata PCWP (Figura 6), mentre nel 18% i valori di PCWP sono normali a fronte di una riduzione del CI. Se è vero che la RA media è elevata nel 79% dei casi è vero anche che le due pressioni atriali sono strettamente correlate ( $r = 0.8$ ,  $p < 0,0001$ ) e solo il 5% dei casi ha RA aumentate a fronte di PCWP normale. Inoltre, anche se la dizione “fisiopatologia restrittiva” non si identifica solo con la morfologia a “Dip-plateau” della curva di riempimento del

ventricolo destro, il cateterismo registra tale elemento solo in una minoranza dei casi (7% in AL, 11% in m-ATTR, 26% in wt-ATTR).

Le principali differenze registrate al cateterismo cardiaco destro però si osservano nel sottogruppo m-ATTR AC: in tutti questi pazienti sono presenti indici di disfunzione sistolica e diastolica, rappresentati da incrementati valori di RA, PCWP, PAP e lo stesso CI. Nello studio di *Russo C et al*, in cui viene analizzato il ruolo centrale del cateterismo cardiaco destro nella stratificazione prognostica dei pazienti affetti da AC, gli autori sottolineano come i valori di RA e PCWP registrati nei loro pazienti con m-ATTR siano molto più elevati rispetto ad altre casistiche [20]. Fra le possibili spiegazioni gli autori ricordano come la maggior parte di questi pazienti siano portatori della mutazione Val122Ile (66%), nota per una prevalente espressione fenotipica cardiaca [20]. I dati emodinamici del nostro gruppo con HF alla presentazione sono simili a quelli riportati da *Russo et al*, sia per il gruppo AL sia per quello TTR-relato. La nostra casistica dei pazienti m-ATTR, infatti, è caratterizzata da circa ¼ dei casi da portatori della mutazione Ile68Leu, che condivide con la Val122Ile un'espressione fenotipica principalmente cardiaca con manifestazione cliniche riconducibili al HF alla prima presentazione [44].

Utilizzando i più comuni fattori determinanti di HF noti (EF, MCF, Spessore parietale medio del LV, PCWP, CI) osserviamo come, fra i possibili elementi correlati, non risulti un unico fattore responsabile ma esistano più elementi identificati. Il sesso maschile è un fattore incrementale di aumento dello spessore medio del LV e di riduzione di EF; tale risultato rafforza il ruolo protettivo delle donne in questa patologia, soprattutto nella forma m-ATTR probabilmente per caratteristiche biologiche connesse al sesso stesso [45]. L'età avanzata alla diagnosi e quindi la cronicità della patologia, aumenta la PCWP e riduce CI, mentre la fibrillazione atriale, contribuendo alla riduzione del contributo atriale, è correlata alla riduzione di EF e del CI con consensuale incremento del PCWP: tutto questo spiegherebbe la forte relazione esistente e documentata in letteratura fra fibrillazione atriale e HF [46].

La presenza di scompenso cardiaco in queste forme di cardiomiopatia è noto essere un fattore di mortalità [1,6]. Anche nella nostra casistica la sopravvivenza dei pazienti affetti da AC e HF presentano una mortalità superiore rispetto a quelli in buon compenso emodinamico, sia nella popolazione generale sia nei tre sottogruppi. Stratificando i pazienti con HF in funzione di EF, non si osservano differenze significative di mortalità nei due gruppi (EF<50% vs EF≥50%) sia nei 96 pazienti, sia all'interno delle tre differenti eziologie. La stessa differenza non si osserva neanche quando si utilizza il “cut-off” del 40% (EF<40% vs EF≥40%). Quindi la sopravvivenza dei pazienti in classe NYHA III-IV non appare correlata al grado di riduzione di EF ma probabilmente da un insieme di più elementi concatenati.

Analizzando i possibili elementi clinici e strumentali correlati alla mortalità, solo l'eziologia AL sembra essere un fattore determinante nei pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione sottoposti a studio emodinamico (n=66). Questo dato è in linea con quanto noto, in cui la presenza d'interessamento cardiaco con associati segni e sintomi di scompenso cardiaco alla presentazione riduce la sopravvivenza dei pazienti affetti da AL, già di per sé prognosticamente infausta [1,6]. Quando, invece, aggiungiamo al nostro modello statistico i parametri emodinamici, l'eziologia AL e il CI restano gli unici fattori indipendenti di mortalità.

Nello studio di *Russo et al* il valore di RA>10 mmHg è stato associato ad un rischio incrementale di due volte per morte o trapianto d'organo. Inoltre, anche se le variabili come PAP, PCWP erano predittori di morte o di trapianto d'organo, quando ciascuno veniva aggiunto al RAP, esse non aumentavano il valore predittivo rispetto al solo RAP [20]. Si tratta però di una stratificazione prognostica su tutti pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco, a prescindere dalla classe NYHA di presentazione. A differenza dello studio di *Russo et al*, nella nostra casistica la disfunzione sistolica, documentata dalla riduzione del CI, nel sottogruppo dei pazienti con HF sottoposti a studio emodinamico, conferisce al cateterismo cardiaco destro stesso un valore diagnostico e prognostico della fisiopatologia del HF.

## **LIMITAZIONI**

Il nostro studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, non tutti i pazienti nel nostro studio sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco destro. Tuttavia non emergevano differenze cliniche e strumentali significative analizzando in dettaglio i pazienti che hanno ricevuto un cateterismo cardiaco rispetto a quelli che non sono stati sottoposti a studio emodinamico.

Inoltre, nel 4% dei casi il follow-up è stato effettuato per via telefonica e/o contattando il medico di riferimento, per cui potrebbe risultarne un'imprecisa determinazione del valore di HF incidente.

Dato il lungo periodo di studio, purtroppo i valori di NT-proBNP erano disponibili solo in un piccolo sottogruppo di pazienti. Allo stesso modo, i più recenti parametri ecocardiografici per la valutazione della disfunzione diastolica (strain and tissue – Doppler imaging) erano disponibili solo per un piccolo sottogruppo di pazienti e non sono stati inclusi nello studio.

## CONCLUSIONI

HF rappresenta una delle principali manifestazioni cliniche di AC, presente in circa il 30% dei pazienti alla prima osservazione clinica. Dal punto di vista fisiopatologico, HF non è solo dovuto ad una disfunzione diastolica “pura”, isolata, ma ad un eterogeneo range di disfunzione diastolica e sistolica. Il cateterismo cardiaco destro permette di identificare in dettaglio questo ampio panorama di disfunzioni e di intraprendere un idoneo trattamento medico. Inoltre tramite la determinazione di CI, permette una stratificazione prognostica dei pazienti in HF. Infatti eziologia AL e ridotto CI rappresentano variabili indipendenti di mortalità in questi pazienti. La sopravvivenza dei pazienti affetti da AC e HF risulta inferiore rispetto ai restanti in buon compenso emodinamico, sia nella popolazione generale sia nei tre principali gruppi eziologici .

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Falk RH, Dubrey S.W. *Amyloid Heart disease*. Prog Cardiovasc Dis 2010;52:347–361.
2. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. *Amyloidosis and the heart: a comprehensive review*. Arch Intern Med 2006;166:1805–1813.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. *Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis*. Amyloid 2010;17:101–104.
4. Merlini G, Bellotti V. *Molecular Mechanisms of Amyloidosis*. NEJM 2003; 349:583-96.
5. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. *Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis and referral*. Heart 2011; 97: 75-84.
6. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. *Systemic Cardiac Amyloidoses. Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types*. Circulation 2009;120:1203–1212.
7. Merlini G, Seldin Davide C., Gertz Morie A. *Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options*. J Clin Oncol 2011; 29: 1924-1933.
8. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al. *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J. 2012 [Epub ahead of print] doi:10.1093/eurheartj/ehs123.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. *Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation 2006;113:1807–1816.
10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases*. Eur Heart J. 2008;29:270–276.
11. Murtagh B, Hammil SC, Gertz MA, et al. *Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy –proven cardiac involvement*. Am J Cardiol 2005; 95: 535-7.
12. Dubrey SW., Cha K, Anderson J et al. *The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement*. Q J Med 1998;91:141-57.

13. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, et al. *I trabocchetti e gli inganni dell'amiloidosi cardiaca*. G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 377-38.
14. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. *Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation*. Am J Cardiol 1982;49:9–13.
15. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R et al. *Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis*. J Am Coll Cardiol 2004;43:410-415
16. Quarta CC, Borghi C, Perlini S et al. *A simple voltage/mass index improves diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with unexplained left ventricular "hypertrophy": an electrocardiographic and echocardiographic study of more than 500 patients*. Circulation 2010;122(21):Abstract 16852.
17. 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.
18. Arbustini E, Verga L, Concardi M et al. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2002; 9:108-114.
19. Stoppini M, Obici L, Lavatelli F, et al. *Proteomics in protein misfolding disease*. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 627-635.
20. Russo C, Green P, Maurer M. *The prognostic significance of central hemodynamics in patients with cardiac amyloidosis*. Amyloid. 2013 Dec;20:199-203.
21. Olofsson BO, Bjerle P, Osterman G. *Hemodynamics and angiocardigraphic observations in familial amyloidosis with polyneuropathy*. Acta Med Scand 1982;212:77–81.
22. Benson MD, Breall J, Cummings OW, Liepnieks JJ. *Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy*. Amyloid 2009;16:9–14.
23. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. *Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview*. Nat Rev Cardiol 2010;7:398–408.
24. Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, Booth SE, Hawkins PN. *Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis*. N Engl J Med 2002;346:1786–91.
25. Falk RH. *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. Circulation 2005;112:2047–60.
26. Ferlini A, Fini S, Salvi F, Patrosso MC, Vezzoni P, Forabosco A. *Molecular strategies in genetic diagnosis of transthyretin-related hereditary amyloidosis*. FASEB J 1992;6:2864–6.
27. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li CY, Edwards WD, Olson LJ, Thibodeau SN. *The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement*. Am J Med 1996;101: 395–400.
28. Palladini G, Perfetti V, Merlini G. *Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis*. Swiss Med Wkly 2006;136: 715–20.

29. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. *Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain associated amyloidosis*. Arch Intern Med 2005;165: 1425–9.
30. Surawicz B, Knilans TK. *Chou's electrocardiography in clinical practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2001.
31. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, et al. *American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. Circulation 2003;108:1146–62.
32. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. *The systemic amyloidoses*. N Engl J Med 1997;337:898–909.
33. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. *New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function*. J Am Coll Cardiol 1998;32:865–75.
34. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS. *The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis*. Amyloid. 2015 Mar;22(1):61-6.
35. McCarthy RE, Kasper EK. *A review of the amyloidoses that infiltrate the heart*. Clin Cardiol 1998;21:547–52.
36. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol 1986; 57:450–8.
37. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. *Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities*. J Am Coll Cardiol 1984;3:107–13.
38. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, Edwards WD, et al. *Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis*. Circulation 2009;119:2490–7.
39. Dzungu J, Sattianayagam PT, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Banypersad SM, Rowczenio D, et al. *The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients*. Am Heart J 2012; 164:72–9.
40. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, Rowczenio D, et al. *Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant*. Eur Heart J 2012;33:1120–7.

41. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, Wechalekar A, et al. *Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome*. J Am Heart Assoc. 2013. doi:10.1161/JAHA.113.000098.
42. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, Falk RH, et al. *Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS)*. Am Heart J 2012;164:222–8.
43. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, Apstein CS, Liao R. *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004;94:1008–1010.
44. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J. 2013 Feb;34(7):520-8.
45. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Leone O, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Ferlini A, Cavo M, Merlini G, Perlini S, Pasquali S, Branzi A. *Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis*. Amyloid. 2008 Mar;15(1):40-8.
46. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, Bacchi-Reggiani ML, Leone O, Ferlini A, Russo A, Gallelli I, Rapezzi C. *Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role*. Amyloid. 2015;22(3):147-55

## TABELLE

**Tabella 1.** Classificazione delle amiloidosi.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin Heavy Chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Ligaments, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
	$\beta$ 2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen $\alpha$ , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
A $\beta$	A $\beta$ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A $\beta$ protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide $\dagger$	L	A	Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC $\ddagger$	Lung Surfactant Protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, Hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, Media
Aker	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic Ameloblast-Associated Protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvitide	L	A	Iatrogenic

<sup>a</sup>Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

\*ADan is the product of the same gene as ABri.

$\dagger$ Also called amylin.

$\ddagger$ Not proven by amino acid sequence analysis.

**Tabella n 2.** Manifestazioni cliniche della popolazione suddivisi in funzione dell’eziologia e della presenza di scompenso cardiaco (HF) alla presentazione

	AL			m-ATTR			wt-ATTR		
	NYHA I-II (N=93)	NYHA III-IV (N=52)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=97)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=54)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>
Sesso maschile, n (%)	62 (67)	30 (58)	0.282	69 (71)	16 (73)	0.881	46 (85)	19 (86)	0.895
Età alla diagnosi, anni	63 [54-70]	64 [56-72]	0.565	54 [43-65]	60 [49-69]	0.128	77 [72-83]	77 [76-79]	0.361
Età d’insorgenza sintomi, anni	63 [53-70]	64 [56-72]	0.589	51 [42-61]	59 [48-69]	0.188	77 [71-82]	77 [76-80]	0.567
Durata malattia, mesi	10 [2-13]	7 [2-12]	0.608	30 [8-47]	36 [21-41]	0.202	14 [2-20]	19 [5-24]	0.423
Pressione sistolica (mmHg)	116 [100-130]	110 [100-120]	0.156	124 [110-130]	113 [100-123]	<b>0.02</b>	122 [110-135]	122 [115-130]	0.767
Pressione diastolica (mmHg)	70 [60-75]	69 [60-78]	0.727	79 [75-80]	72 [70-78]	<b>0.004</b>	72 [60-80]	72 [70-75]	0.712
Frequenza cardiaca, bpm	80 [73-89]	89 [80-100]	<b>0.02</b>	73 [66-78]	72 [61-80]	0.799	74 [66-83]	78 [68-90]	0.31
Percorso:			Na			Na			Na
- Cardiologico, n (%)	24 (26)	20 (38)		16 (16)	14 (64)		45 (83)	21 (95)	
- Neurologico, n (%)	0 (0)	0 (0)		54 (56)	3 (14)		0 (0)	0 (0)	
- Screening familiare, n (%)	0 (0)	0 (0)		24 (25)	4 (18)		0 (0)	0 (0)	
- Ematologico, n (%)	67 (72)	32 (62)		0 (0)	1 (4)		0 (0)	0 (0)	
- Nefrologico, n (%)	1 (1)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
- Diagnosi incidentale, n (%)	1 (1)	0 (0)		3 (3)	0 (0)		9 (17)	1 (5)	
Coinvolgimento autonomico, n (%)	9 (10)	8 (15)	0.329	54 (56)	11 (50)	0.631	0 (0)	0 (0)	Na
Sindrome del tunnel carpale, n (%)	9 (10)	5 (10)	0.974	45 (46)	6 (27)	0.102	18 (33)	8 (36)	0.801
Neuropatia periferica sensitivo-motoria avanzata (Andrade >II), n (%)	0 (0)	0 (0)	Na	39 (40)	5 (23)	0.125	0 (0)	0 (0)	Na
Macroglossia, n (%)	3 (3)	2 (4)	0.781	0 (0)	0 (0)	Na	0 (0)	0 (0)	Na
Creatinina, mg/dl	1.6 [0.9-1.8]	1.5 [0.9-1.8]	0.582	1.1 [0.8-1.2]	1.2 [0.8-1.3]	<b>0.004</b>	1.2 [0.9-1.3]	1.4 [1.2-1.6]	<b>0.006</b>
Filtrato glomerulare ml/min/m <sup>2</sup>	57 [35-77]	58 [40-67]	0.809	81 [60-93]	61 [46-81]	<b>0.02</b>	61 [43-69]	53 [42-66]	0.347

**Tabella n 3.** Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione suddivisi in funzione dell'eziologia e della presenza di scompenso cardiaco (HF) alla presentazione.

	AL			m-ATTR			wt-ATTR		
	NYHA I-II (N=93)	NYHA III-IV (N=52)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=97)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=54)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>
Fibrillazione atriale, n (%)	6 (6)	8 (15)	0.08	6 (6)	9 (41)	<b>&lt;0.0001</b>	20 (37)	13 (59)	0.007
Pacemaker, n (%)	4 (4)	1 (2)	0.452	1 (1)	3 (14)	<b>0.003</b>	7 (13)	3 (13)	0.937
Blocco atrioventricolare di 1° grado, n (%)	19 (20)	11 (21)	0.982	22 (22)	3 (13)	0.349	13 (24)	4 (18)	0.774
QRS score totale (mV)	102 [82-116]	92 [60-110]	<b>0.009</b>	115 [94-132]	109 [79-130]	0.410	126 [106-140]	111 [86-142]	0.178
Bassi voltaggi del QRS, n (%)	36 (42)	37 (71)	<b>0.001</b>	20 (20)	11 (50)	<b>0.002</b>	6 (11)	8 (36)	<b>0.007</b>
Blocco di branca destra, n (%)	11 (12)	1 (2)	<b>0.02</b>	10 (10)	3 (13)	0.580	8 (14)	4 (18)	0.771
Blocco di branca sinistra, n (%)	1 (1)	3 (6)	0.133	4 (4)	3 (13)	0.067	8 (15)	2 (9)	0.460
Emiblocco anteriore sinistro, n (%)	27 (29)	22 (42)	0.279	34 (35)	8 (36)	0.751	20 (37)	5 (22)	0.174
Ipertrofia del LV (Sokolow >35 mm), n (%)	1 (1)	0 (0)	0.427	2 (2)	2 (9)	0.09	5 (9)	1 (4)	0.460
Pseudonecrosi, n (%)	48 (51)	31 (60)	0.820	52 (53)	13 (59)	0.419	32 (59)	14 (63)	0.877
“Pattern ischemico” (onde T negative), n (%)	39 (42)	32 (61)	0.09	32 (33)	14 (63)	<b>0.003</b>	21 (38)	9 (41)	0.981
QTc (msec)	449 [410-478]	457 [417-478]	0.410	440 [413-473]	485 [456-516]	<b>&lt;0.0001</b>	463 [433-495]	465 [438-495]	0.660
ECG patologico, n (%)	77 (85)	50 (96)	0.09	82 (84)	22 (100)	0.072	52 (96)	22 (100)	0.360

**Tabella n 4.** Caratteristiche ecocardiografiche della popolazione suddivisi in funzione dell'eziologia e della presenza di scompenso cardiaco (HF) alla presentazione.

	AL			m-ATTR			wt-ATTR		
	NYHA I-II (N=93)	NYHA III-IV (N=52)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=97)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>	NYHA I-II (N=54)	NYHA III-IV (N=22)	<i>p</i>
Spessore diastolico del setto interventricolare (mm)	16 [14-17]	16 [14-17]	0.697	16 [14-19]	19 [16-20]	<b>0.002</b>	17 [15-19]	18 [16-19]	0.443
Spessore diastolico della parete posteriore del LV (mm)	15 [13-17]	15 [13-17]	0.486	15 [13-16]	18 [16-20]	<b>&lt;0.0001</b>	16 [14-18]	16 [13-18]	0.969
Spessore medio della parete del LV (mm)	15 [14-18]	16 [14-17]	0.935	16 [13-17]	19 [17-21]	<b>&lt;0.0001</b>	16 [15-19]	17 [15-18]	0.820
Diametro atrio sinistro (mm)	48 [45-51]	45 [40-50]	<b>0.008</b>	42 [38-46]	49 [46-53]	<b>0.0002</b>	48 [42-52]	49 [44-53]	0.385
Diametro telediastolico del LV (mm)	44 [40-48]	42 [37-46]	0.07	45 [41-49]	46 [39-51]	0.729	46 [42-51]	46 [40-50]	0.622
Diametro telesistolico del LV (mm)	29 [25-33]	30 [26-35]	0.166	30 [26-36]	36 [30-42]	<b>0.015</b>	31 [26-37]	33 [29-36]	0.127
Frazione d'ieiezione del LV (%)	59 [52-67]	49 [40-58]	<b>&lt;0.0001</b>	57 [50-66]	47 [36-57]	<b>0.003</b>	53 [45-65]	55 [41-61]	0.781
Frazione d'ieiezione del LV <50%, n (%)	18 (19)	29 (56)	<b>&lt;0.0001</b>	18 (19)	11 (52)	<b>0.004</b>	18 (33)	10 (45)	0.415
Myocardial contraction fraction, (%)	21.5 [15.2-28.7]	17.8 [12.9-22.1]	<b>0.005</b>	19.9 [14.3-27.2]	11.5 [9.7-14.9]	<b>&lt;0.0001</b>	18.9 [14.1-24.6]	17.5 [14.9-20.8]	0.731
Deceleration time dell'onda E (msec)	181 [150-200]	147 [120-175]	<b>&lt;0.001</b>	179 [135-205]	162 [135-200]	0.391	176 [140-195]	169 [158-187]	0.991
Pattern transmitralico restrittivo, n (%)	26 (28)	29 (55)	<b>0.002</b>	31 (32)	12 (54)	0.05	15 (27)	6 (27)	0.899
Versamento pericardico, n (%)	57 (61)	39 (75)	0.111	39 (40)	15 (68)	<b>0.02</b>	24 (44)	11 (50)	0.581
Spessore del setto interatriale (mm)	8 [7-9]	8 [7-10]	0.897	8 [7-10]	8 [7-10]	0.08	9 [8-10]	9 [8-9]	0.988
Ispessimento delle valvole atrioventricolari, n (%)	42 (46)	30 (56)	0.499	49 (53)	14 (67)	0.979	26 (63)	11 (58)	0.992
Spessore della parete libera del ventricolo destro (mm)	9 [7-10]	8 [8-10]	0.130	9 [8-10]	10 [8-11]	0.234	9 [8-10]	8 [7-9]	0.129

**Tabella n 5.** Caratteristiche emodinamiche della popolazione sottoposta a cateterismo cardiaco destro (n=192) suddivisi in funzione dell'eziologia e della presenza di scompenso cardiaco (HF) alla presentazione. (RA= atriale destra; PCWP= pressione d'incuneamento polmonare; PAP= pressione arteriosa polmonare; RV = ventricolo destro).

	AL			m-ATTRm			wt-ATTR		
	NYHA I-II (N=47)	NYHA III-IV (N=29)	P	NYHA I-II (N=45)	NYHA III-IV (N=18)	P	NYHA I-II (N=34)	NYHA III-IV (N=19)	P
Pressione media RA (mmHg)	8 [4 - 10]	10 [7-14]	0.73	5 [3-7]	9 [5-13]	<b>0.006</b>	6 [4-7]	9 [6-15]	<b>0.003</b>
Aumentata pressione RA media (>5 mmHg), n (%)	26 (55)	22 (76)	0.07	16 (36)	13 (72)	<b>0.008</b>	17 (50)	16 (84)	<b>0.014</b>
Media PCWP (mmHg)	16 [10-20]	18 [13-22]	0.4	13 [11-15]	17 [11-20]	<b>0.005</b>	16 [12-20]	19 [15-22]	0.125
Aumentata PCWP media (>12 mmHg), n (%)	31 (66)	22 (76)	0.36	20 (44)	12 (67)	0.111	25 (74)	16 (84)	0.38
Morfologia della curva di pressione del ventricolo destro a tipo "Dip-plateau", n(%)	4 (9)	2 (7)	0.81	5 (11)	2 (11)	0.977	5 (15)	5 (26)	0.30
Indice Cardiaco (L/min/m2)	2.6 [2.4-3]	2.2 [1.6-2.7]	<b>0.008</b>	2.7 [2.3-3.2]	2.0 [1.7-2.4]	<b>0.001</b>	2.3 [1.9-2.6]	2 [1.7-2.4]	<b>0.042</b>
Pressione sistolica RV (mmHg)	37 [26-47]	35 [29-44]	0.73	31 [20-37]	37 [30-41]	<b>0.014</b>	38 [30-42]	44 [35-52]	0.14
Pressione diastolica RV (mmHg)	0 [0-0]	2 [0-3]	<b>0.004</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0.299	0 [0-0]	0 [0-0]	0.06
Pressione tele-diastolica RV (mmHg)	7 [4-9]	11 [5-14]	<b>0.016</b>	6 [2-7]	10 [6-13]	<b>0.006</b>	6 [4-7]	10 [6-15]	<b>0.003</b>
PAP sistolica (mmHg)	37 [26-47]	34 [25-45]	0.48	30 [20-37]	36 [27-41]	<b>0.022</b>	38 [30-42]	44 [34-52]	0.10
PAP diastolica (mmHg)	15 [10-18]	15 [12-19]	0.51	12 [6-17]	17 [11-20]	<b>0.010</b>	15 [12-19]	17 [14-21]	0.20
PAP media (mmHg)	24 [17-28]	23 [19-28]	0.8	20 [12-25]	25 [16-29]	<b>0.026</b>	24 [20-28]	27 [22-33]	0.193
Pressione sistolica aortica (mmHg)	115 [101-122]	101 [90-110]	<b>0.004</b>	128 [113-145]	110 [96-119]	<b>0.002</b>	133 [122-146]	129 [109-140]	0.192
Pressione diastolica aortica (mmHg)	70 [60-79]	63 [53-70]	<b>0.007</b>	79 [74-83]	69 [64-77]	<b>0.001</b>	76 [70-83]	73 [68-80]	0.290
Pressione media aortica (mmHg)	87 [77-95]	76 [70-86]	<b>0.028</b>	98 [88-106]	84 [78-90]	<b>&lt;0.0001</b>	98 [94-106]	95 [87-105]	0.170
Frequenza cardiaca, bpm	80 [70-88]	90 [80-99]	<b>0.010</b>	80 [69-90]	74 [66-80]	0.164	71 [62-79]	76 [68-87]	0.242
Stroke volume (l/min)	4.7 [4.0-5.2]	4.1 [2.9-5]	<b>0.002</b>	5.0 [4.0-5.8]	3.8 [3.0-4.4]	<b>0.001</b>	4.3 [3.5-5.2]	3.6 [3.1-4.3]	<b>0.043</b>
Gittata cardiaca (ml)	61 [47-74]	47 [29-57]	<b>&lt;0.0001</b>	63 [52-76]	51 [44-59]	<b>0.015</b>	62 [50-73]	50 [40-64]	<b>0.020</b>
Resistenze arteriose polmonari	1.8 [1.3-2.2]	1.9 [0.8-2.5]	0.84	1.6 [0.8-1.8]	1.9 [0.9-2.3]	0.068	1.9 [1.2-2.4]	2.1 [1.5-2.9]	0.498

**Tabella n 6.** Confronto delle caratteristiche cliniche e strumentale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) alla presentazione in funzione dell'eziologia (n=96).

(RA= atriale destra; PCWP= pressione d'incuneamento polmonare; PAP= pressione arteriosa polmonare; RV = ventricolo destro).

	<b>AL</b>	<b>m-ATTR</b>	<b>wt-ATTR</b>	<b>p</b>
	<b>(N=52)</b>	<b>(N=22)</b>	<b>(N=22)</b>	
Sesso maschile, n (%)	30 (58)	16 (73)	19 (86)	<b>0.013</b>
Età alla diagnosi, anni	64 [56-72]	60 [49-69]	77 [76-79]	<b>0.0006</b>
Età d'insorgenza sintomi, anni	64 [56-72]	59 [48-69]	77 [76-80]	<b>0.0002</b>
Durata malattia, mesi	7 [2-12]	36 [21-41]	19 [5-24]	0.64
Pressione sistolica (mmHg)	110 [100-120]	113 [100-123]	122 [115-130]	0.06
Pressione diastolica (mmHg)	69 [60-78]	72 [70-78]	72 [70-75]	0.52
Frequenza cardiaca, bpm	89 [80-100]	72 [61-80]	78 [68-90]	<b>0.003</b>
Sindrome del tunnel carpale, n (%)	5 (10)	6 (27)	8 (36)	<b>0.005</b>
Creatinina, mg/dl	1.5 [0.9-1.8]	1.2 [0.8-1.3]	1.4 [1.2-1.6]	0.69
Filtrato glomerulare ml/min/m <sup>2</sup>	58 [40-67]	61 [46-81]	53 [42-66]	0.80
<b>ECG</b>				
Fibrillazione atriale, n (%)	8 (15)	9 (41)	13 (59)	<b>&lt;0.0001</b>
Pacemaker, n (%)	1 (2)	3 (14)	3 (13)	<b>0.046</b>
Blocco atrioventricolare di 1° grado, n (%)	11 (21)	3 (13)	4 (18)	0.90
QRS score totale (mV)	92 [60-110]	109 [79-130]	111 [86-142]	<b>0.045</b>
Bassi voltaggi del QRS, n (%)	37 (71)	11 (50)	8 (36)	<b>0.004</b>
Blocco di branca destra, n (%)	1 (2)	3 (13)	4 (18)	0.44
Blocco di branca sinistra, n (%)	3 (6)	3 (13)	2 (9)	<b>0.012</b>
Emiblocco anteriore sinistro, n (%)	22 (42)	8 (36)	5 (22)	0.19
Ipertrofia del LV (Sokolow >35 mm), n (%)	0 (0)	2 (9)	1 (4)	0.15
Pseudonecrosi, n (%)	31 (60)	13 (59)	14 (63)	0.49
"Pattern ischemico" (onde T negative), n (%)	32 (61)	14 (63)	9 (41)	0.24
QTc (msec)	457 [417-478]	485 [456-516]	465 [438-495]	0.36
ECG patologico, n (%)	50 (96)	22 (100)	22 (100)	0.41
<b>Ecocardiogramma</b>				
Spessore diastolico del setto interventricolare (mm)	16 [14-17]	19 [16-20]	18 [16-19]	<b>0.028</b>
Spessore diastolico della parete posteriore del LV (mm)	15 [13-17]	18 [16-20]	16 [13-18]	0.19
Spessore medio della parete del LV (mm)	16 [14-17]	19 [17-21]	17 [15-18]	<b>0.015</b>
Diametro atrio sinistro (mm)	45 [40-50]	49 [46-53]	49 [44-53]	0.27
Diametro telediastolico del LV (mm)	42 [37-46]	46 [39-51]	46 [40-50]	<b>0.019</b>
Diametro telesistolico del LV (mm)	30 [26-35]	36 [30-42]	33 [29-36]	<b>0.018</b>
Frazione d'eiezione del LV (%)	49 [40-58]	47 [36-57]	55 [41-61]	0.71
Frazione d'eiezione del LV <50%, n (%)	17.8 [12.9-22.1]	11.5 [9.7-14.9]	17.5 [14.9-20.8]	0.135
Myocardial contraction fraction, (%)	147 [120-175]	162 [135-200]	169 [158-187]	<b>0.038</b>
Deceleration time dell'onda E (msec)	29 (55)	12 (54)	6 (27)	<b>0.039</b>
Pattern transmitralico restrittivo, n (%)	39 (75)	15 (68)	11 (50)	<b>0.04</b>
Versamento pericardico, n (%)	8 [7-10]	8 [7-10]	9 [8-9]	0.37
Spessore del setto interatriale (mm)	30 (56)	14 (67)	11 (58)	0.54
Ipessimento delle valvole atrioventricolari, n (%)	8 [8-10]	10 [8-11]	8 [7-9]	0.62

<b>Profilo emodinamico</b>				
Pressione media RA (mmHg)	10 [7-14]	9 [5-13]	9 [6-15]	0.84
Media PCWP (mmHg)	18 [13-22]	17 [11-20]	19 [15-22]	0.50
PAP media (mmHg)	23 [19-28]	25 [16-29]	27 [22-33]	0.14
Morfologia della curva di pressione del ventricolo destro a tipo "Dip-plateau", n(%)	2 (7)	2 (11)	5 (26)	0.07
Indice Cardiaco (L/min/m <sup>2</sup> )	2.2 [1.6-2.7]	2.0 [1.7-2.4]	2 [1.7-2.4]	0.29
Pressione sistolica RV (mmHg)	35 [29-44]	37 [30-41]	44 [35-52]	<b>0.013</b>
Pressione diastolica RV (mmHg)	2 [0-3]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.11
Pressione tele-diastolica RV (mmHg)	11 [5-14]	10 [6-13]	10 [6-15]	0.63
PAP sistolica (mmHg)	34 [25-45]	36 [27-41]	44 [34-52]	<b>0.001</b>
PAP diastolica (mmHg)	15 [12-19]	17 [11-20]	17 [14-21]	0.37
Pressione sistolica aortica (mmHg)	101 [90-110]	110 [96-119]	129 [109-140]	<b>&lt;0.0001</b>
Pressione diastolica aortica (mmHg)	63 [53-70]	69 [64-77]	73 [68-80]	<b>0.004</b>
Pressione media aortica (mmHg)	76 [70-86]	84 [78-90]	95 [87-105]	<b>&lt;0.0001</b>
Stroke volume (l/min)	4.1 [2.9-5]	3.8 [3.0-4.4]	3.6 [3.1-4.3]	0.27
Gittata cardiaca (ml)	47 [29-57]	51 [44-59]	50 [40-64]	0.61
Resistenze arteriose polmonari	1.9 [0.8-2.5]	1.9 [0.9-2.3]	2.1 [1.5-2.9]	0.51

**Tabella 7.** Regressione lineare nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro (n=192).  
(LVEF= frazione d'iezione del ventricolo sinistro; MCF= Myocardial contraction fraction;  
PCWP= pressione d'incuneamento polmonare; CI= indice cardiaco).

	LVEF			MCF			SPESSORE MEDIO PARIETALE DEL LV		
	B	95% CI	p	B	95% CI	p	B	95% CI	p
Età alla diagnosi	- 0.11	- 0.28 ÷ 0.05	0.18	- 0.02	- 0.12 ÷ 0.07	0.62	- 0.01	- 0.04 ÷ 0.04	0.94
Sesso maschile	- 5.43	- 10.15 ÷ - 0.72	<b>0.02</b>	- 2.43	- 5.19 ÷ 0.33	0.08	1.16	0.52 ÷ 2.66	<b>0.004</b>
Durata della malattia	- 0.05	- 0.14 ÷ 0.04	0.26	0.01	- 0.05 ÷ 0.06	0.84	- 0.02	- 0.04 ÷ 0.04	0.12
Filtrato glomerulare	0.07	- 0.02 ÷ 0.16	0.13	0.05	0.01 ÷ 0.10	<b>0.04</b>	0.01	- 0.02 ÷ 0.02	0.83
mATTR vs AL	- 0.43	- 5.16 ÷ 4.30	0.86	- 1.69	- 4.47 ÷ 1.09	0.23	0.86	- 0.22 ÷ 1.93	0.12
wt-ATTR vs AL	- 0.85	- 5.87 ÷ 4.18	0.74	- 1.94	- 4.81 ÷ 0.92	0.18	1.17	0.02 ÷ 2.31	<b>0.04</b>
Fibrillazione atriale	- 6.64	- 11.41 ÷ - 1.87	<b>0.007</b>	- 1.46	- 4.23 ÷ 1.31	0.30	- 0.26	- 1.37 ÷ 0.86	0.65
Frequenza cardiaca	- 0.17	- 0.36 ÷ 0.02	0.08	0.02	- 0.09 ÷ 0.13	0.72	- 0.02	- 0.06 ÷ 0.02	0.31

	PCWP			CI		
	B	95% CI	p	B	95% CI	p
Età alla diagnosi	0.09	0.01 ÷ 0.17	<b>0.03</b>	- 0.02	- 0.03 ÷ - 0.01	<b>&lt;0.0001</b>
Sesso maschile	1.88	- 0.64 ÷ 4.41	0.14	- 0.14	- 0.37 ÷ 0.09	0.24
Durata della malattia	0.01	- 0.04 ÷ 0.05	0.72	0.01	- 0.01 ÷ 0.01	0.73
Filtrato glomerulare	- 0.05	- 0.10 ÷ 0.01	0.06	0.01	0.01 ÷ 0.02	<b>0.001</b>
mATTR vs AL	- 2.15	- 4.61 ÷ 0.30	0.09	0.06	- 0.17 ÷ 0.28	0.62
wt-ATTR vs AL	0.64	- 1.94 ÷ 3.22	0.63	- 0.27	- 0.51 ÷ - 0.04	<b>0.02</b>
Fibrillazione atriale	3.84	1.36 ÷ 6.33	<b>0.003</b>	- 0.46	- 0.69 ÷ - 0.24	<b>&lt;0.0001</b>
Frequenza cardiaca	0.01	- 0.08 ÷ 0.09	0.93	- 0.01	- 0.01 ÷ 0.01	0.23

**Tabella 8.** Determinanti della mortalità fra i pazienti in scompenso cardiaco (HF) alla prima osservazione sottoposti a cateterismo cardiaco (n=66) con solo parametri clinico-strumentali (A) e con l'aggiunta dei parametri emodinamici (B).

(LVEF= frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; MCF= Myocardial contraction fraction; PCWP= pressione d'incuneamento polmonare; RA= pressione atriale destra).

**A)**

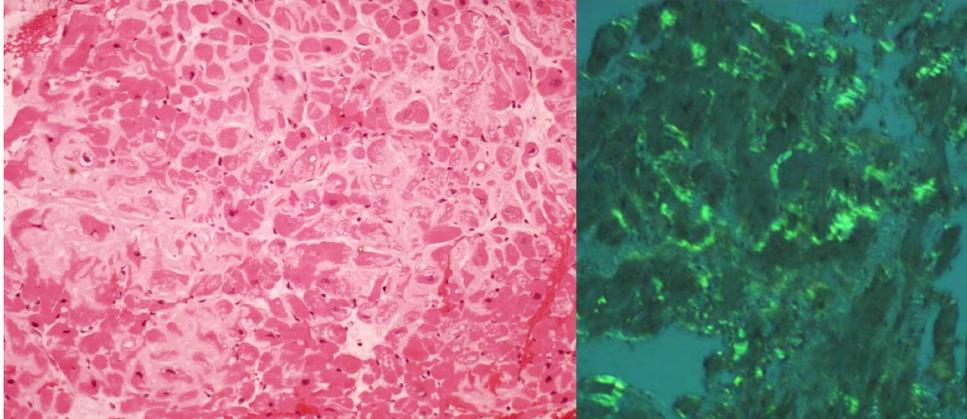
	UNIVARIATA			MULTIVARIATA		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Età alla diagnosi	1.02	0.98 – 1.05	0.42			
Sesso maschile	1.48	0.53 – 4.16	0.46			
Durata della malattia	0.98	0.96 – 1.01	0.32			
Spessore medio della parete del LV	0.95	0.83 – 1.09	0.49			
LVEF	0.98	0.95 – 1.02	0.31			
MCF	1.02	0.96 – 1.08	0.58			
Fibrillazione atriale	1.29	0.52 – 3.22	0.59			
Frequenza cardiaca	1.02	0.98 – 1.07	0.27			
Filtrato glomerulare	0.98	0.96 – 0.99	<b>0.03</b>			
mATTR vs AL	0.31	0.10 – 0.96	<b>0.04</b>			
wt-ATTR vs AL	0.43	0.15 – 1.23	0.12			
Bassi voltaggi del QRS	1.21	0.49 – 2.97	0.68			
Pattern transmitralico restrittivo	1.63	0.67 – 3.94	0.28			
Versamento pericardico	0.71	0.28 – 1.78	0.47			
NT- proBNP	1.29	0.67 – 2.51	0.45			

**B)**

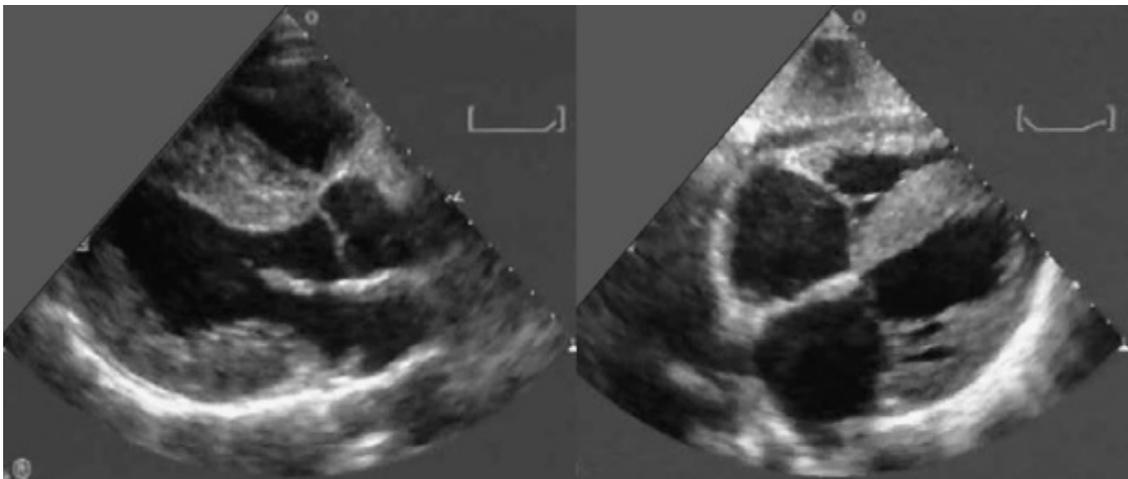
	UNIVARIATA			MULTIVARIATA		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Età alla diagnosi	1.02	0.98 – 1.05	0.42			
Sesso maschile	1.48	0.53 – 4.16	0.46			
Durata della malattia	0.98	0.96 – 1.01	0.32			
Spessore medio della parete del LV	0.95	0.83 – 1.09	0.49			
LVEF	0.98	0.95 – 1.02	0.31			
MCF	1.02	0.96 – 1.08	0.58			
Fibrillazione atriale	1.29	0.52 – 3.22	0.59			
Frequenza cardiaca	1.02	0.98 – 1.07	0.27			
Filtrato glomerulare	0.98	0.96 – 0.99	<b>0.03</b>	0.98	0.95 – 1.00	<b>0.05</b>
mATTR vs AL	0.31	0.10 – 0.96	<b>0.04</b>	0.19	0.05 – 0.67	<b>0.01</b>
wt-ATTR vs AL	0.43	0.15 – 1.23	0.12	0.32	0.10 – 0.97	<b>0.05</b>
Bassi potenziali del QRS	1.21	0.49 – 2.97	0.68			
Pattern transmitralico restrittivo	1.63	0.67 – 3.94	0.28			
Versamento pericardico	0.71	0.28 – 1.78	0.47			
NT pro-BNP	1.29	0.67 – 2.51	0.45			
RA	1.07	0.99 – 1.15	0.11			
PCWP	1.07	1.01 – 1.12	<b>0.01</b>			
Pressione sistolica RV	1.02	0.98 – 1.06	0.25			
Resistenze arteriose polmonari	1.34	0.84 – 2.12	0.21			
Indice Cardiaco	0.36	0.15 – 0.87	<b>0.02</b>	0.19	0.05 – 0.67	<b>0.01</b>

## **FIGURE**

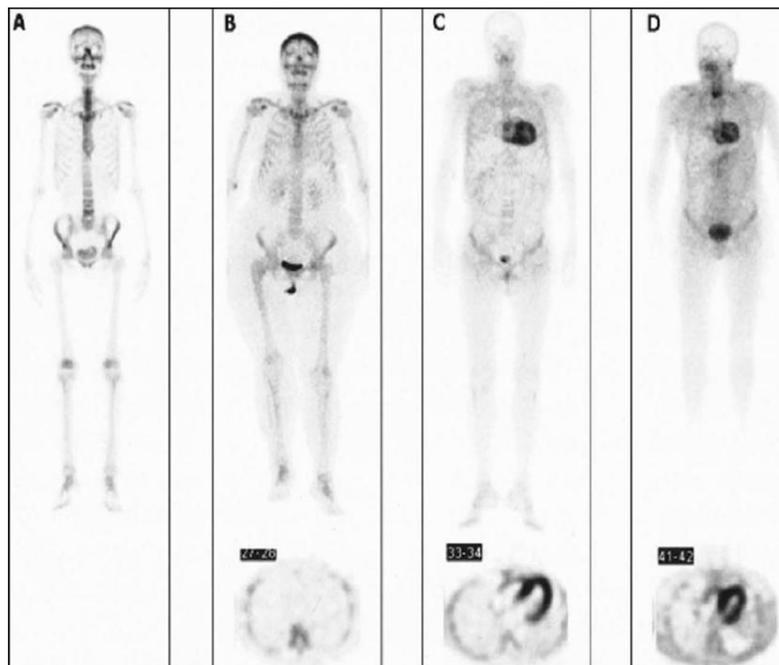
**Figura 1.** Rilievi istologici tipici di miocardio infiltrato da sostanza amiloide: nel riquadro a sinistra i depositi di amiloide (in rosa chiaro dopo colorazione con Ematossilina-Eosina) hanno la caratteristica di una sostanza omogenea ed eosinofila che infiltra diffusamente il tessuto miocardico, isolando anatomicamente e funzionalmente singole cellule o gruppi di cellule. La tipica birifrangenza verde mela (nel riquadro a destra) si osserva al microscopio a luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo



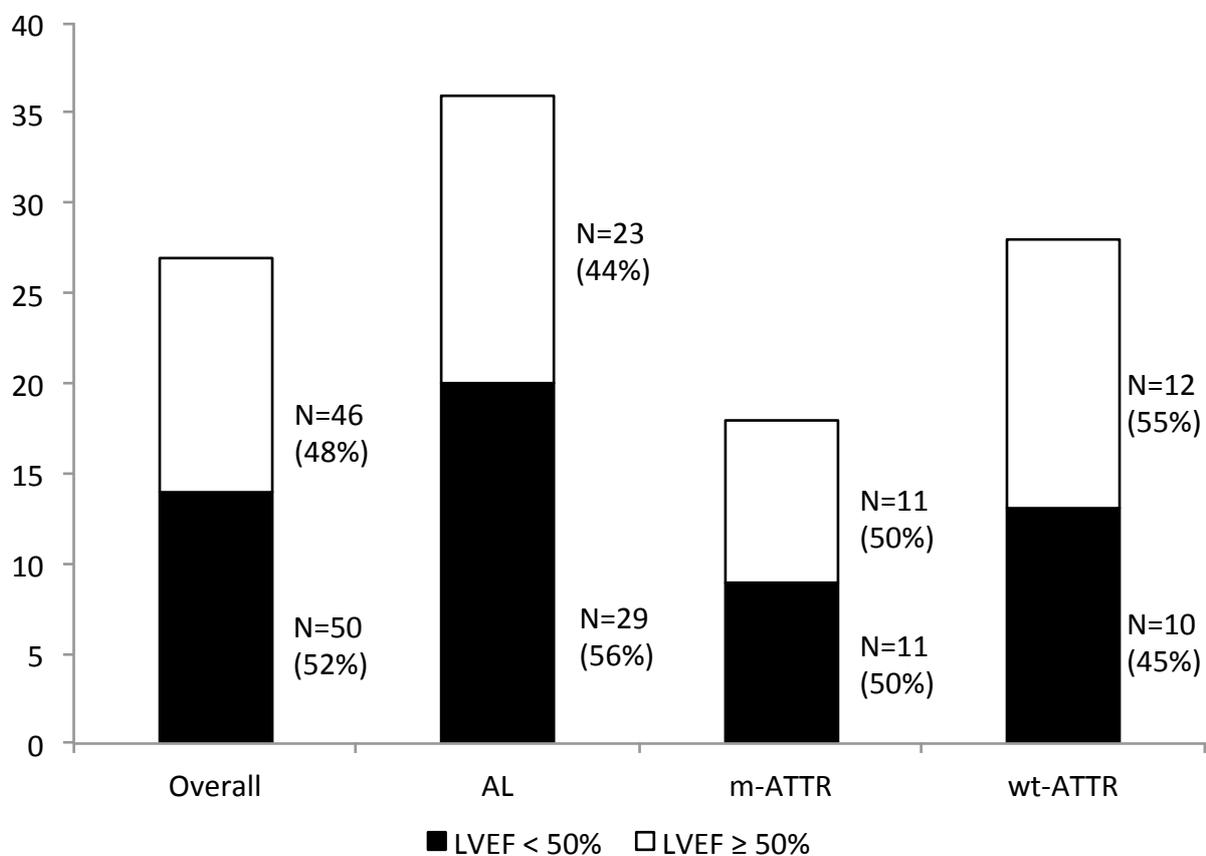
**Figura 2.** Ecocardiogramma di un paziente affetto da amiloidosi familiare transtiretino-relata. A sinistra: parasternale asse lungo. A destra: proiezione sottocostale. Si nota l'aumento di spessore del setto interventricolare, delle pareti ventricolari sinistre e destra e del setto interatriale. Si segnala anche la presenza di lieve versamento pericardico.



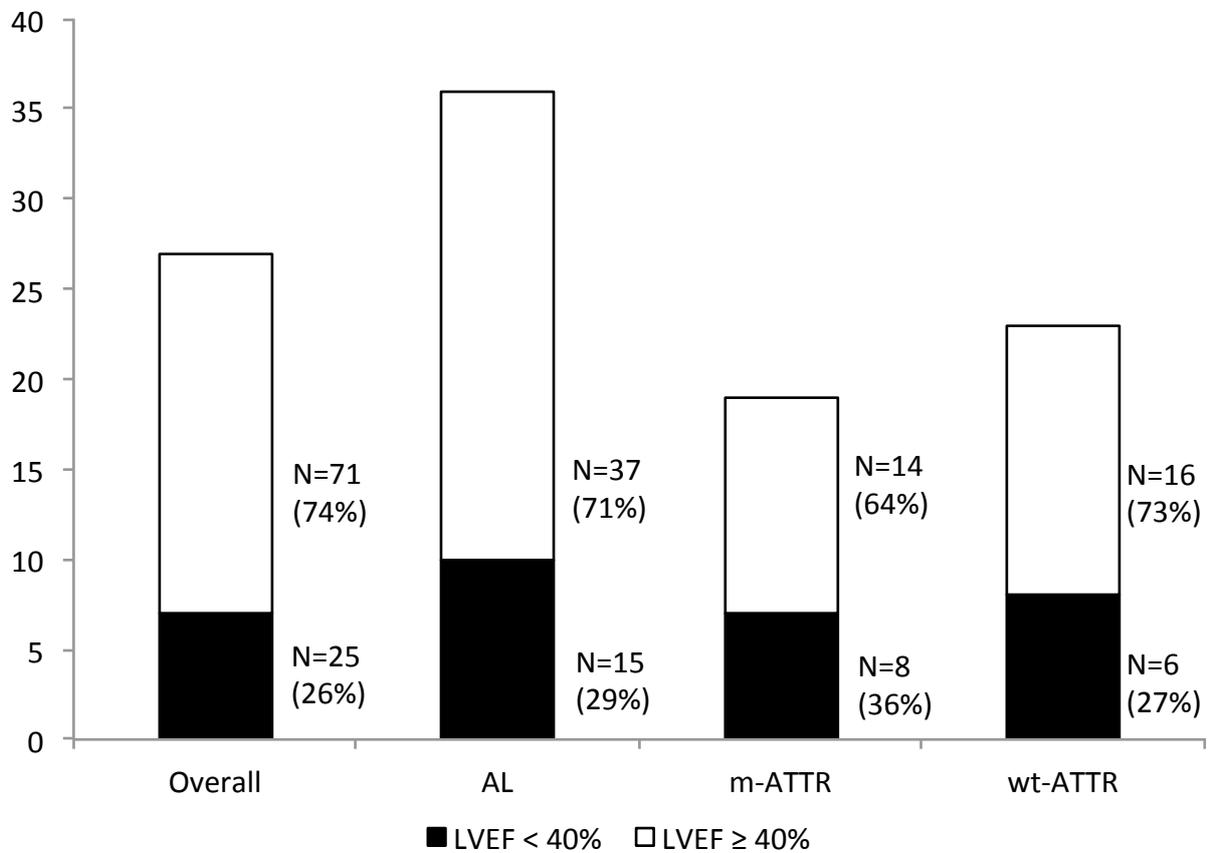
**Figura 3.** Esempi rappresentativi dello spettro di uptake miocardico di  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD tra pazienti con amiloidosi cardiaca transtiretino-relata o con amiloidosi AL e controlli non affetti. La figura riporta le immagini anteriori total-body e (in basso) le immagini SPECT cardiache trasversali degli stessi pazienti. (A) Controllo non affetto, senza uptake miocardico del tracciante. (B) Paziente con amiloidosi AL e cardiomiopatia documentata, senza segni di uptake miocardico di  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD; un lieve uptake del tracciante è visibile solo a livello dei tessuti molli. (C e D) Due pazienti con amiloidosi transtiretino-relata e cardiomiopatia documentata: entrambi mostrano un forte uptake miocardico di  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD (con assente uptake del tracciante a livello osseo); in uno dei pazienti (D) è inoltre visibile un uptake del tracciante a livello splancnico.



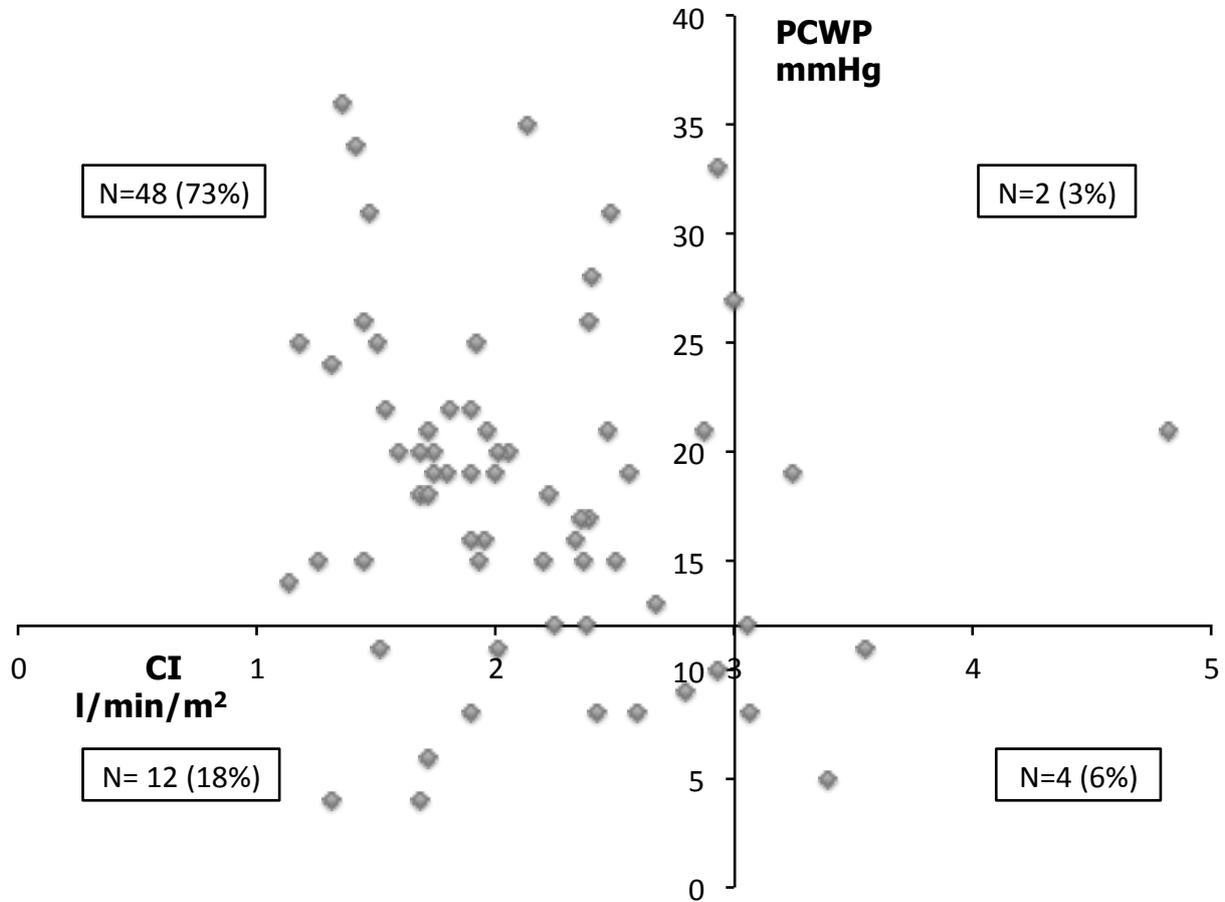
**Figura 4.** Valori di frazione d'iezione del ventricolo sinistro (LVEF) dei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) suddivisi in LVEF<50% vs LVEF≥50%, sia nella popolazione generale sia nelle tre eziologie. In oltre il 50% dei pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione mostrano valore di LVEF<50%, documentando una contemporanea disfunzione sisto-diastolica alla base dei segni clinici di HF, sia nella popolazione generale sia nei tre principali sottogruppi eziologici



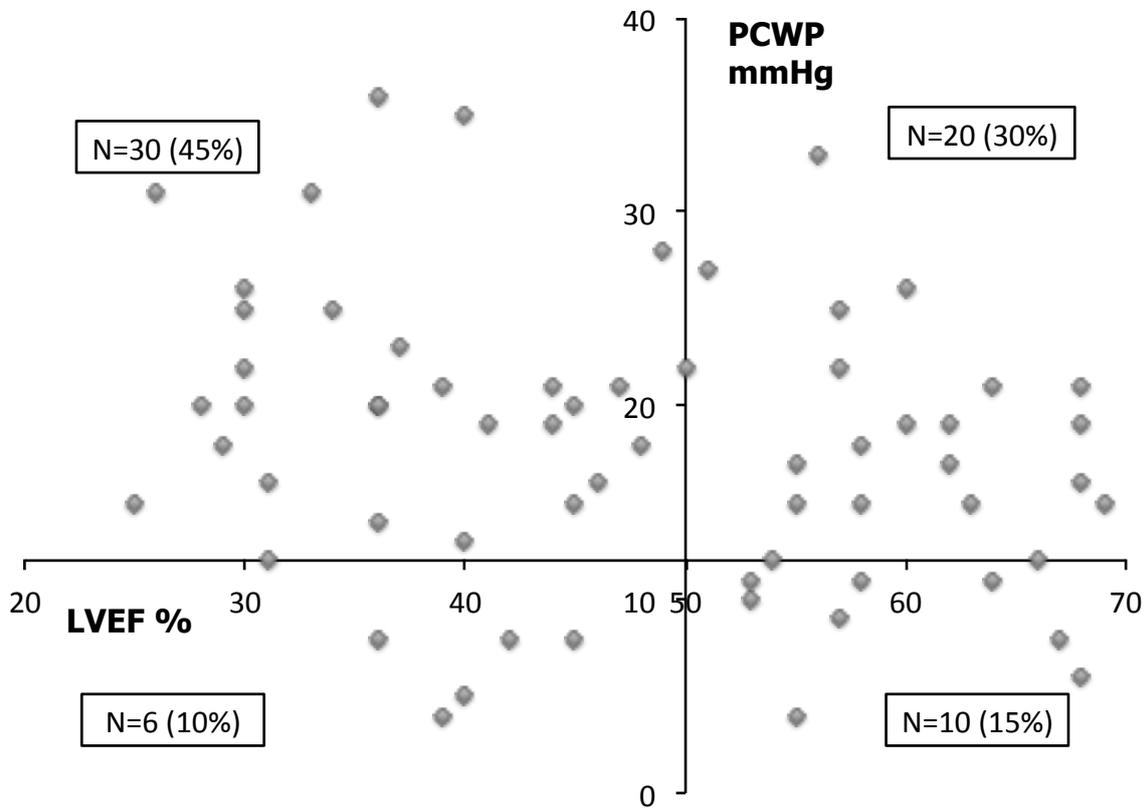
**Figura 5.** Valori di frazione d’ieiezione del ventricolo sinistro (LVEF) dei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) suddivisi in LVEF<40% vs LVEF≥40%, sia nella popolazione generale sia nelle tre eziologie. Circa il 25% dei pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione mostrano valore di EF<40%, documentando una contemporanea disfunzione sisto-diastolica alla base dei segni clinici di HF, sia nella popolazione generale sia nei tre principali sottogruppi eziologici



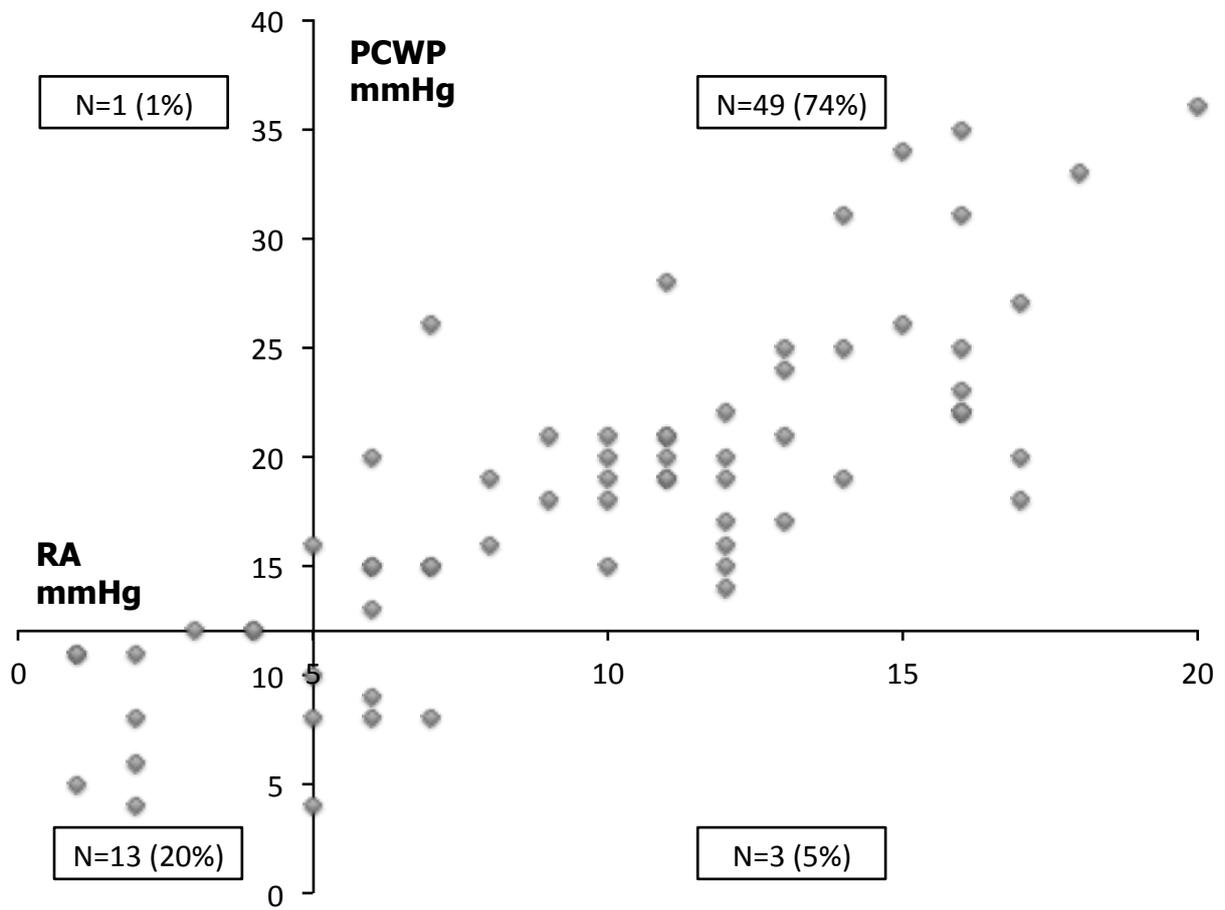
**Figura 6.** Confronto fra i valore di pressione d'incuneamento polmonare (PCWP) e di indice cardiaco (CI) registrati al cateterismo cardiaco destro nei pazienti con scompenso cardiaco (HF). In più del 70% dei pazienti è stata documentata una PCWP aumentata e un ridotto CI, mentre il 18% ha PCWP normale e ridotta CI. Inoltre, in 4 casi i valori di PCWP e IC registrati al cateterismo cardiaco destro sono normali.



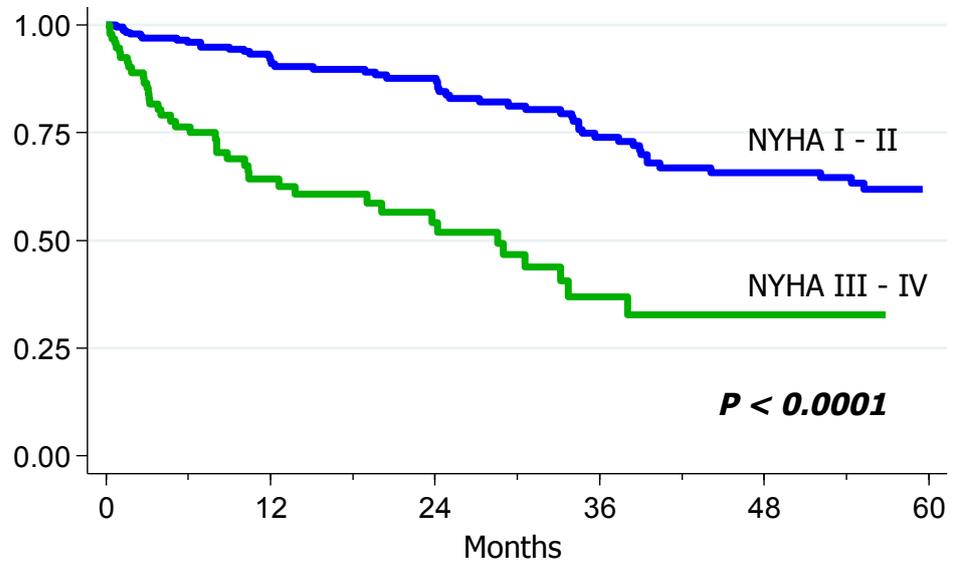
**Figura 7.** Confronto fra i valore di pressione d'incuneamento polmonare (PCWP) registrati al cateterismo cardiaco destro e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) documentati all'ecocardiogramma nei pazienti con scompenso cardiaco (HF). Nel 45% dei casi, il valore di LVEF sono ridotti con un'aumentata PCWP, mentre nel 30% i valori di LVEF sono normali con un PCWP aumentato; 10 pazienti hanno normale LVEF e PCWP in presenza di HF alla valutazione clinica



**Figura 8.** Confronto fra i valore di pressione d'incuneamento polmonare (PCWP) e atriale destra (RA) registrati al cateterismo cardiaco destro. E' presenta una regressione lineare ( $r = 0.8$ ,  $p < 0,0001$ ).

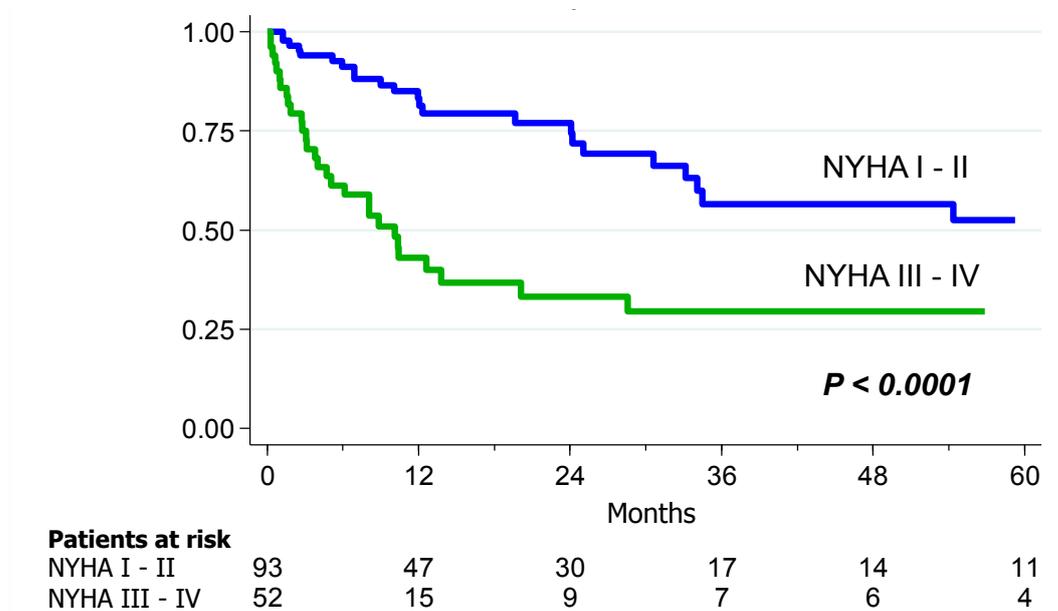


**Figura 9.** Sopravvivenza nella popolazione generale in funzione della classe NYHA di presentazione. I pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli in buon compenso emodinamico.

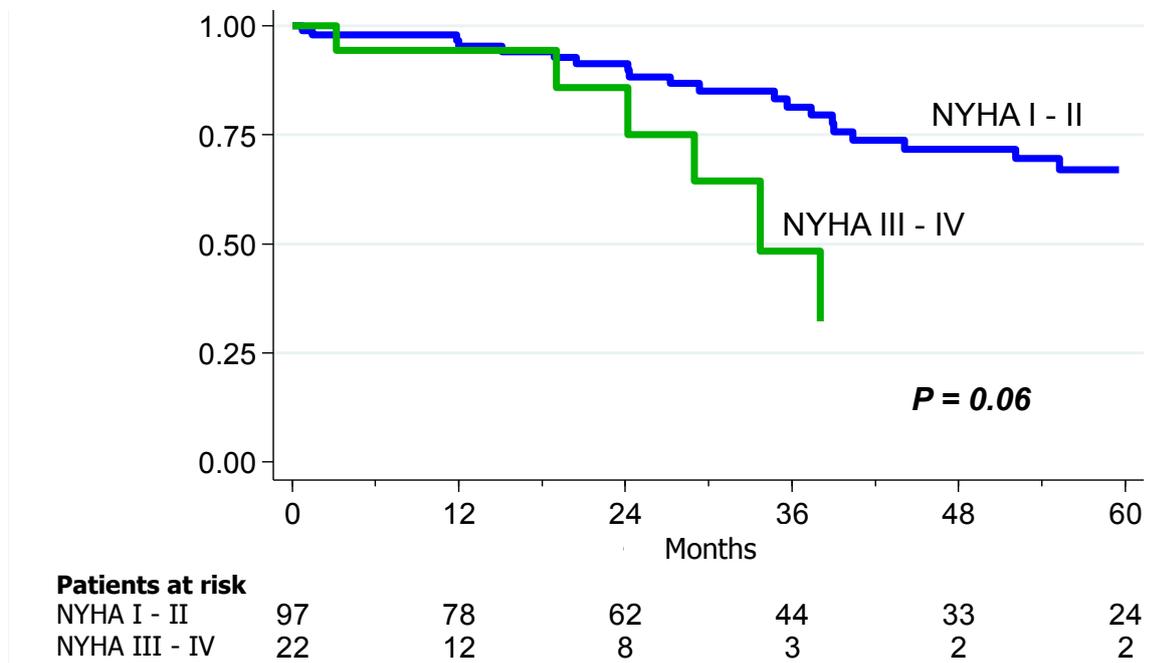


<b>Patients at risk</b>						
NYHA I - II	246	159	114	77	54	40
NYHA III - IV	96	39	23	10	8	6

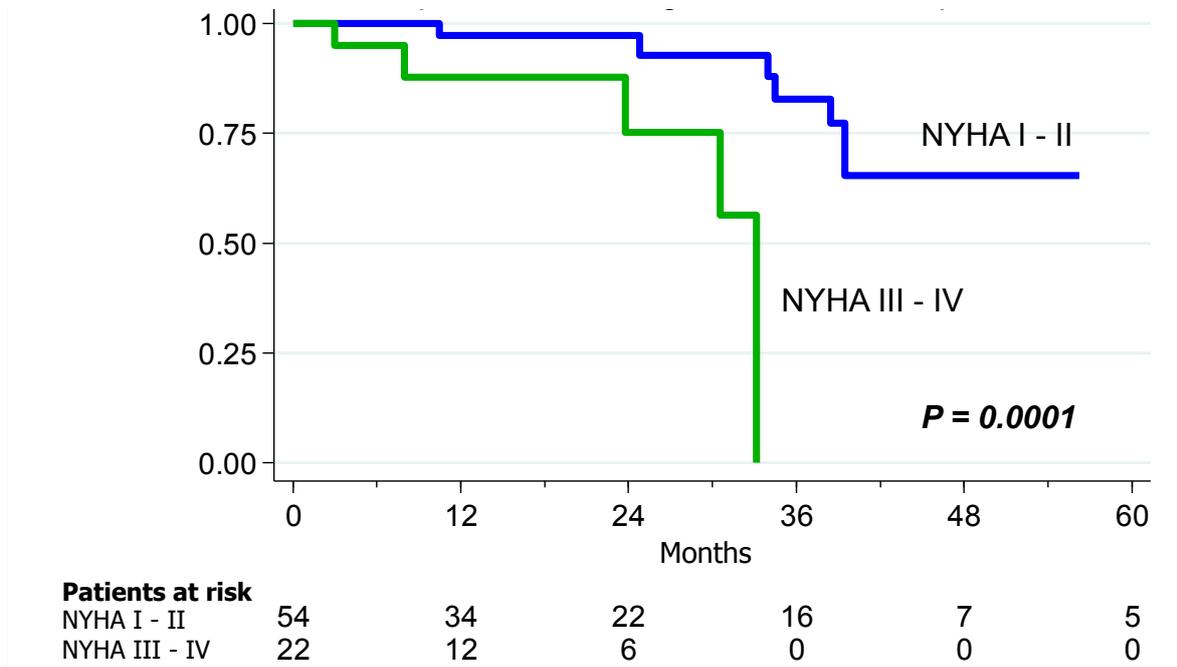
**Figura 10.** Sopravvivenza dei pazienti affetti da AL in funzione della classe NYHA di presentazione. Pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli in buon compenso emodinamico.



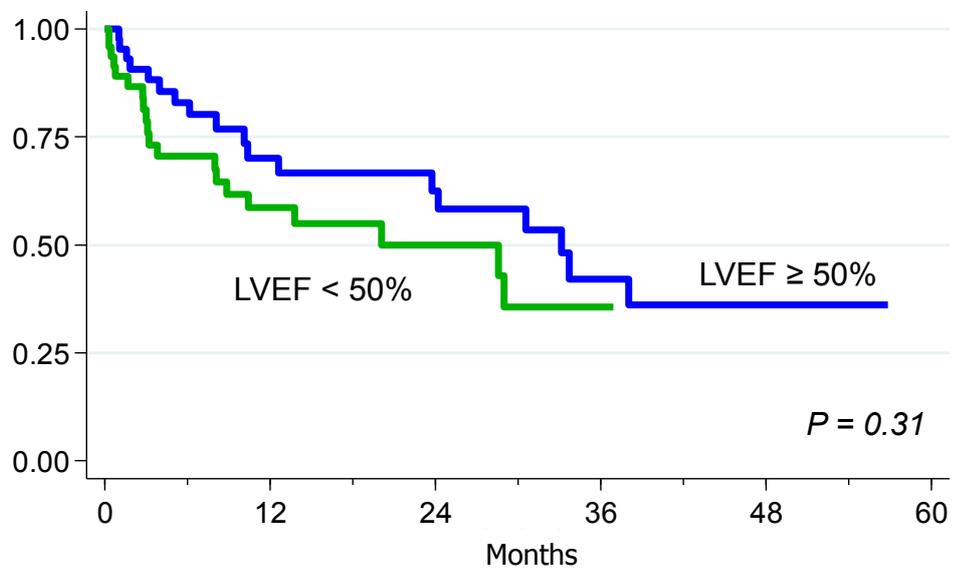
**Figura 11.** Sopravvivenza dei pazienti affetti da m-ATTR in funzione della classe NYHA di presentazione. Pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli in buon compenso emodinamico.



**Figura 12.** Sopravvivenza dei pazienti affetti da wt-ATTR in funzione della classe NYHA di presentazione. Pazienti in classe NYHA III-IV alla presentazione hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli in buon compenso emodinamico.

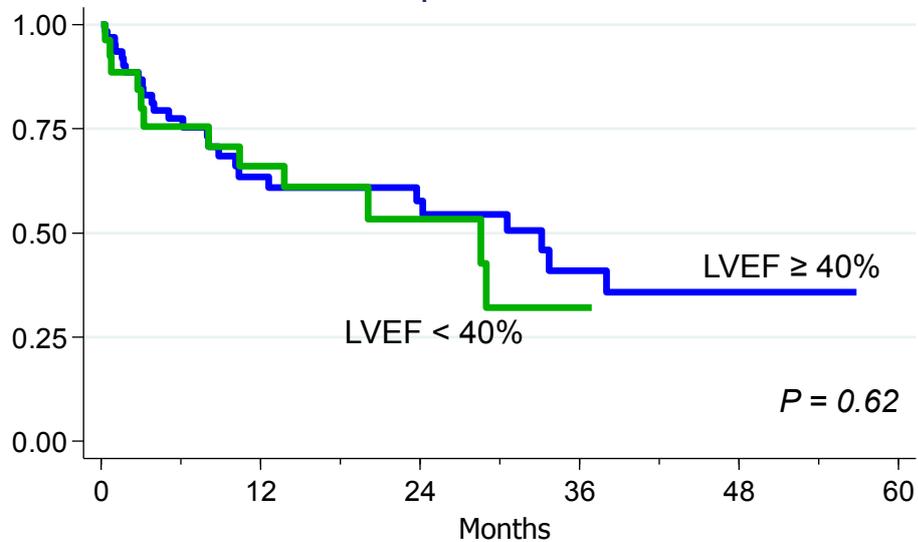


**Figura 13.** Sopravvivenza dei pazienti in funzione della classe NYHA di presentazione e del valore di frazione d'iezione del ventricolo sinistro (LVEF <50% vs ≥ 50%). Stratificando in funzione del valore di LVEF non emergono differenze in termini di sopravvivenza all'interno dei due sottogruppi.



<b>Patients at risk</b>							
		0	12	24	36	48	60
LVEF ≥ 50%	44	21	15	7	6	4	
LVEF < 50%	48	17	8	3	2	2	

**Figura 14.** Sopravvivenza dei pazienti in funzione della classe NYHA di presentazione e del valore di frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro (LVEF <40% vs ≥ 40%). Stratificando in funzione del valore di LVEF non emergono differenze in termini di sopravvivenza all'interno dei due sottogruppi.



<b>Patients at risk</b>							
LVEF ≥ 40%	64	25	18	8	7	5	
LVEF < 40%	28	13	5	2	1	1	