



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE
CON AMILOIDOSI CARDIACA
TRAMITE IL SERVIZIO DI PRESA IN
CARICO: RISULTATI A LUNGO
TERMINE**

Relatore: Chiar.mo
FEDERICO GUERRA

Tesi di Laurea di:
LUCA SERENI

A.A. 2020/2021

INDICE

1.INTRODUZIONE	6
1.1 GENERALITA' SULL'AMILOIDOSI	6
1.1.1 Definizione.....	6
1.1.2 Amiloide	6
1.1.3 Amiloidogenesi.....	7
1.1.4 Classificazione	8
1.1.5 Diagnosi	10
1.1.6 Strategie terapeutiche.....	10
1.2 AMILOIDOSI CARDIACA	11
1.3 AMILOIDOSI CARDIACA DA TRANSTIRETINA.....	12
1.3.1 Classificazione	12
1.3.2 Epidemiologia.....	13
1.3.3 Patobiologia	14
1.3.4 Clinica.....	16
1.3.5 Altre manifestazioni dell'ATTR-CM	18
1.3.6 Diagnosi ed esami strumentali	20
1.3.6.1 Diagnosi	20
1.3.6.2 Esami strumentali.....	23
1.3.6.2.1 Elettrocardiogramma	23
1.3.6.2.2 Ecocardiogramma.....	24
1.3.6.2.3 Risonanza magnetica cardiaca.....	26
1.3.6.2.4 Scintigrafia ossea.....	27
1.3.6.2.5 Biopsia endomiocardica	29

1.3.7 Terapia	29
1.3.7.1 Terapia medica dell'insufficienza cardiaca.....	29
1.3.7.2 Terapia delle aritmie	31
1.3.7.3 Trapianto d'organo.....	32
1.3.7.4 Terapie TTR specifiche.....	32
1.3.8 Prognosi	35
1.4 AMILOIDOSI CARDIACA DA CATENE LEGGERE (AL).....	36
1.4.1 Epidemiologia.....	37
1.4.2 Fisiopatologia e anomalie cellulari	38
1.4.3 Manifestazioni cliniche.....	40
1.4.3.1 Manifestazioni cardiache	41
1.4.3.2 Manifestazioni extracardiache	41
1.4.3.3 Amiloidosi AL localizzata	43
1.4.4 Indagini diagnostiche	44
1.4.4.1 Elettrocardiogramma.....	44
1.4.4.2 Ecocardiogramma	44
1.4.4.3 Risonanza magnetica cardiaca	46
1.4.4.4 Scintigrafia	47
1.4.4.5 Biopsia.....	48
1.4.4.6 Esami di laboratorio	48
1.4.5 Terapia	49
1.4.5.1 Terapia medica	49
1.4.5.1.1 Terapia dell'insufficienza cardiaca.....	49
1.4.5.1.2 Terapia chemioterapica	50
1.4.5.2 Trapianto cardiaco.....	52

2. GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE CON AMILOIDOSI CARDIACA TRAMITE SERVIZIO DI PRESA IN CARICO: RISULTATI A LUNGO TERMINE	53
3. SCOPO DELLO STUDIO	54
4. MATERIALI E METODI	54
4.1 CRITERI DI INCLUSIONE	54
4.2 CRITERI DI ESCLUSIONE	54
4.3 COORTE DELLO STUDIO	55
4.4 RACCOLTA DEI DATI	55
4.5 ENDPOINT	58
4.6 ANALISI STATISTICA	59
5. RISULTATI	59
6. DISCUSSIONE	65
7. CONCLUSIONI	70
8. BIBLIOGRAFIA	71

1.INTRODUZIONE

1.1 GENERALITA' SULL'AMILOIDOSI

1.1.1 Definizione

Le amiloidosi sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dalla deposizione di proteine ripiegate in modo anomalo nei tessuti.

Il termine amiloidosi è principalmente utilizzato per riferirsi a malattie sistemiche, ma comprende anche condizioni dove i depositi sono localizzati come ad esempio nell'amiloidosi AL localizzata. [1]

1.1.2 Amiloide

L'amiloide è il materiale depositato nei tessuti e la sua struttura di base è la fibrilla.

La fibrilla è una struttura polimerica di circa 10 nm formata da uno o più protofilamenti a loro volta costituiti da una pila di strati proteici con struttura a β -foglietto.

Sebbene sia chiaro che non esiste amiloide senza fibrille, nei depositi sono presenti anche altri componenti, alcuni di essi sono sempre presenti, come i proteoglicani e il componente sierico P dell'amiloide (SAP), mentre altri sono variabilmente presenti.

Sebbene ci siano prove che la SAP agisca come un inibitore della degradazione delle fibrille, la sua importanza nella patogenesi dell'amiloide non è ancora completamente compresa. [1-2]

Questi depositi di amiloide sono identificati al microscopio a luce polarizzata sulla base della loro birifrangenza verde-mela (dopo colorazione con rosso Congo) o dalla presenza di una fibrilla di 7,5-10 nm, rigida e non ramificata al microscopio elettronico.

I proteoglicani e la SAP si trovano in tutti i depositi di amiloide, indipendentemente dal tipo di proteina, pertanto sono un segno di riconoscimento universale delle fibrille amiloidi.

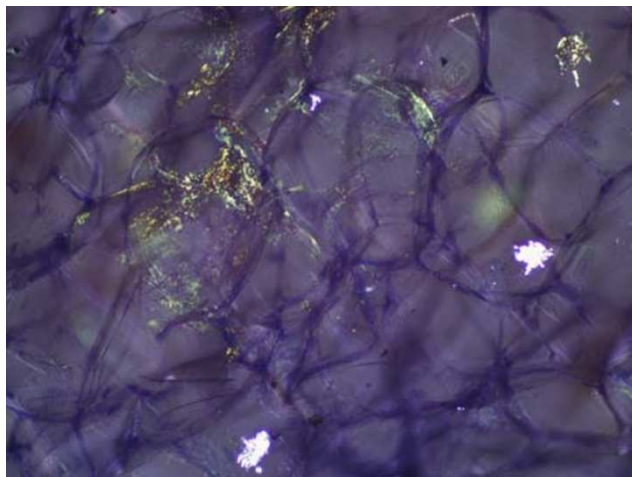


Figura 1- depositi di amiloide che mostrano birifrangenza verde-mela, se colorati con rosso Congo e osservati sotto luce polarizzata.

1.1.3 Amiloidogenesi

L'amiloidogenesi è un processo biochimico in cui una proteina innocua e solubile si converte in un aggregato proteico fibrillare e insolubile, esso è strettamente correlato al ripiegamento fisiologico delle proteine.

Il ripiegamento di un polipeptide di nuova sintesi avviene in una rapida sequenza di modificazioni conformazionali nel citoplasma, questo processo segue un percorso a imbuto in cui gli intermedi conformazionali si fondono progressivamente in una specie finale.

In aggiunta a questo processo il polipeptide può acquisire uno stato alternativo e anomalo con la formazione di strutture secondarie a β -foglietto e con la formazione di una proteina idrofobica, insolubile, resistente alla degradazione, non funzionale e soggetta all'aggregazione.

Nella malattia amiloide le proteine "mal ripiegate" possono formarsi in diversi modi, la proteina può avere una propensione intrinseca ad

assumere una conformazione patologica che diventa evidente con l'invecchiamento (come nei pazienti senza mutazione della transtiretina); può presentare concentrazioni sieriche persistentemente elevate (ad esempio nei pazienti sottoposti ad emodialisi per lungo tempo, in cui si assiste ad un aumento della β 2-microglobulina); un altro possibile meccanismo è la sostituzione di un singolo amminoacido della proteina (come nell'amiloidosi ereditaria) oppure può avvenire un rimodellamento proteolitico della proteina precursore (come nella malattia di Alzheimer).

Tutti questi meccanismi possono agire indipendentemente o in associazione tra loro, è possibile che anche altri fattori agiscano in maniera sinergica nella deposizione di amiloide infatti, il processo può essere potenziato dalle interazioni con le matrici extracellulari e da fattori ambientali locali. [3-4]

Il ripiegamento delle proteine è supervisionato dai sistemi di controllo di qualità che operano a livello cellulare (oltre che extracellulare) ed eliminano prontamente le proteine mal ripiegate. Quando questi sistemi di controllo sono sopraffatti dalle condizioni sopra elencate o hanno un'efficacia ridotta legata all'invecchiamento, si verifica l'amiloidogenesi, in questo modo le proteine "mal ripiegate" si formano e si aggregano in protofilamenti, fino a formare le fibrille mature.

È importante sottolineare che la tossicità dell'amiloide inizia già a livello del protofilamento. [5]

1.1.4 Classificazione

Tutte le proteine della fibrilla amiloide vengono denominate proteina "A" seguite da un suffisso che rappresenta il nome abbreviato della proteina precursore. Ad esempio quando le fibrille amiloidi derivano dalle catene leggere delle immunoglobuline, la proteina della fibrilla amiloide è denominata AL (L= catene leggere delle immunoglobuline) e la malattia viene definita amiloidosi AL. Stessa modalità vale anche per la transtiretina, dove la proteina della fibrilla amiloide è denominata ATTR (TTR=transtiretina) e la malattia è l'amiloidosi ATTR; quindi AL o ATTR

non indicano la malattia, ma specificano le proteine che causano la malattia.

Ulteriori indicazioni possono essere fornite dopo il nome della proteina, è possibile utilizzare le denominazioni amiloidosi ATTRwt e ATTRv, per indicare rispettivamente l'amiloidosi ATTR wild type (wt) e l'amiloidosi ATTR ereditaria (dove "v" sta per variante). [5-8]

Attualmente sono state identificate 18 proteine responsabili di una malattia amiloidotica sistemica e 22 proteine riconducibili a forme localizzate, alcune di queste però possono essere responsabili di depositi sia sistemici che localizzati.

Tabella 1- *proteine della fibrilla amiloide e loro precursori.*

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localised	Acquired or hereditary
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A
	Transthyretin, variants	S	H
A β 2M	β 2-microglobulin, wild type	S	A
	β 2-microglobulin, variants	S	H
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H
AGel	Gelsolin, variants	S	H
ALys	Lysozyme, variants	S	H
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H
ACys	Cystatin C, variants	S	H
ABri	ABriPP, variants	S	H
ADan ^b	ADanPP, variants	L	H
A β	A β protein precursor, wild type	L	A
	A β protein precursor, variant	L	H
A α Syn	α -Synuclein	L	A
ATau	Tau	L	A
APrP	Prion protein, wild type	L	A
	Prion protein variants	L	H
	Prion protein variant	S	H
ACal	(Pro)calcitonin	L	A
		S	A
AIAPP	Islet amyloid polypeptide ^c	L	A
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A
APro	Prolactin	L	A
AIns	Insulin	L	A
ASPC ^d	Lung surfactant protein	L	A
ACor	Corneodesmosin	L	A
AMed	Lactadherin	L	A
AKer	Kerato-epithelin	L	A
ALac	Lactoferrin	L	A
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A
ASem1	Semenogelin 1	L	A
AEnf	Enfuvirtide	L	A
ACatK ^e	Cathepsin K	L	A
AEFEMP1 ^e	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)	L	A

1.1.5 Diagnosi

L'approccio diagnostico è multidisciplinare e richiede un'attenta valutazione clinica unita a studi istochimici, biochimici, analisi genetiche ed eventualmente studi di imaging funzionale (ad esempio nell'amiloidosi cerebrale). La presenza di una storia familiare è importante nella diagnosi delle amiloidosi sistemiche, tuttavia l'esordio clinico può essere modulato da fattori genetici o ambientali. [9-10]

L'amiloidosi deve essere sospettata nei pazienti con proteinuria nefrosica non diabetica, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata, neuropatia non diabetica, sintomi gastrointestinali o epatomegalia non spiegata.

Tuttavia, fatta eccezione per i pazienti con una scintigrafia con pirofosfato positiva (in assenza di paraproteina), la diagnosi di amiloidosi si basa sul rilevamento tissutale dei depositi di amiloide. La biopsia di un organo è l'approccio più comune, il vetrino viene colorato con rosso Congo, viene poi osservato sotto luce polarizzata e la dimostrazione della birifrangenza "verde mela" permette la diagnosi. [5,7,11]

Nell'amiloidosi sistemica i depositi sono tipicamente presenti anche nel cuscinetto adiposo addominale, quindi, in caso di sospetto clinico di amiloidosi, una biopsia del grasso addominale può consentire la diagnosi.

Il materiale prelevato può essere utilizzato non solo per stabilire la diagnosi generica di amiloide, ma anche per determinare il tipo di amiloide infatti, il fenotipo clinico da solo non è sufficiente per differenziare il tipo di proteina. [12-13]

1.1.6 Strategie terapeutiche

I depositi di amiloide possono essere riassorbiti e la disfunzione d'organo invertita se la sintesi della proteina amiloidogenica viene interrotta, quindi riducendo la concentrazione della proteina amiloidogenica al di sotto di una soglia critica si potrebbe favorire il riassorbimento dei depositi.

La conoscenza della via amiloidogenica è alla base delle strategie terapeutiche recentemente proposte. [4]

1.2 AMILOIDOSI CARDIACA

L'amiloidosi cardiaca è una malattia infiltrativa, grave e progressiva, determinata dalla deposizione di fibrille amiloidi a livello cardiaco, può essere indotta da varianti genetiche (nelle forme ereditarie) o come conseguenza di condizioni acquisite.

Grazie ai progressi nelle tecniche di imaging e alla possibilità di ottenere una diagnosi non invasiva, si è evidenziato come l'amiloidosi cardiaca rappresenti una malattia più frequente di quanto tradizionalmente considerato.

L'amiloide può depositarsi in qualsiasi parte del cuore, compreso il miocardio, i vasi sanguigni, l'endocardio, le valvole, il sistema di conduzione del cuore, l'epicardio e il pericardio parietale.

Le pareti ventricolari sono tipicamente ispessite, in particolare la proteina amiloide tende a depositarsi nel setto interventricolare imitando l'aspetto macroscopico della cardiomiopatia ipertrofica, in seguito con il progredire della malattia la deposizione di amiloide diventa sempre più diffusa e prominente.

Negli atri la deposizione è generalmente scarsa, la loro dilatazione è conseguente all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare che si osservano nell'amiloidosi cardiaca.

Quando gli atri vengono interessati in maniera importante, si possono verificare gravi difetti di conduzione atriale, aumentando le probabilità che si formino trombi ed embolie.

Le aritmie atriali (fibrillazione, flutter e tachicardia atriale) tendono a manifestarsi nella fase avanzata della malattia, possono verificarsi anche aritmie ventricolari, ma generalmente non si osservano tachicardie ventricolari sostenute.

Il coinvolgimento istologico della vascolarizzazione coronarica epicardica è abbastanza comune nel contesto dell'amiloidosi, ma in genere non è

causa di significativa ostruzione vascolare o di malattia macroscopica. Anche i vasi intramiocardici sono frequentemente infiltrati, qui però la malattia può causare alterazioni della vasodilatazione, fino a determinare ischemia miocardica.

L'accumulo di proteina amiloide sulla superficie delle valvole cardiache è un fenomeno frequentemente osservato e se particolarmente esteso può causare una disfunzione valvolare.

Sebbene sia noto che molte proteine sono amiloidogeniche, solo nove di queste riescono ad accumularsi nel miocardio e causare una significativa malattia cardiaca. Alcune di queste proteine danno origine a forme molto rare, mentre altre forme tendono ad essere più frequenti, nello specifico circa il 98% delle amiloidosi cardiache attualmente diagnosticate derivano dalla deposizione di immunoglobuline monoclonali (AL) o dalla deposizione di transtiretina (ATTR). [14-17]

1.3 AMILOIDOSI CARDIACA DA TRANSTIRETINA

L'amiloidosi da transtiretina (ATTR) è un'amiloidosi sistemica caratterizzata dal ripiegamento anomalo della proteina transtiretina con conseguente formazione, nei diversi tessuti, di fibrille amiloidi.

La malattia è classificata in base alla sequenza del gene della transtiretina in ATTR wild-type se non è presente nessuna mutazione o ATTR ereditaria (hATTR o ATTRv) quando è presente una mutazione al gene.

Entrambe le forme possono interessare il cuore e manifestare una cardiomiopatia amiloidotica.

1.3.1 Classificazione

Come detto in precedenza, l'amiloidosi da transtiretina può essere classificata in base alla presenza o assenza di mutazioni nel gene della transtiretina (la proteina è formata da 127 aminoacidi, mentre il gene è situato nel cromosoma 18), si parla quindi di amiloidosi ereditaria o di amiloidosi wild-type.

L'amiloidosi ereditaria (ATTRv) è una malattia autosomica dominante, sono state riscontrate più di 130 mutazioni del gene TTR ed è associata ad un'elevata variabilità fenotipica, infatti, la penetranza della malattia è molto variabile, essa dipende dalla mutazione e dalla popolazione in esame, alcuni portatori svilupperanno l'amiloidosi ATTR, mentre altri potrebbero rimanere asintomatici per tutta la vita.

Una volta effettuata la diagnosi e identificata la mutazione in un paziente indice, dovrebbe essere intrapresa la consulenza genetica dei familiari per identificare così altri possibili portatori della mutazione e sottoporli ad un follow-up regolare per consentire una diagnosi precoce alla comparsa dei primi sintomi.

Le varianti della proteina amiloide sono denominate in base alla sostituzione o alla delezione degli aminoacidi nella proteina matura, vengono quindi indicati il nome dell'aminoacido coinvolto e la posizione del cambiamento (es. ATTRV30M; la valina è sostituita dalla metionina).

Le varianti maggiormente riscontrate nell'amiloidosi ereditaria sono la Val30Met, Val122Ile e la Thr60Ala. [18-19]

	ATTRwt	ATTRv		
		p.V142I (V122I)	p.T80A (T60A)	p.V50M (V30M)
Average age, y (range)	80 (60-100)	75 (55-90)	67 (50-85)	37 (18-85) ³
Male, %	85%-90%	60%-70% ^b	60%-70% ^b	50% ^b
Race/ethnicity/country of origin	Predominantly White	Afro-Caribbean	Irish	Portuguese, Swedish, Japanese
Genetics	Nongenetic	Autosomal dominant		
Phenotype	Predominantly cardiac; orthopedic manifestations: carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis, biceps tendon rupture	Mainly cardiac; autonomic dysfunction and peripheral neuropathy rare clinically	Mixed phenotype with both cardiac and neuropathic (peripheral and autonomic)	Mainly neuropathic phenotype but more cardiac involvement with advancing age (>50 y) and in nonendemic regions

Tabella 2- differenze demografiche, genetiche, fenotipiche tra i principali tipi di ATTR-CA.

^a dipende se l'area è endemica oppure non endemica, ^b l'età della penetranza è più tardiva nelle donne rispetto agli uomini.

1.3.2 Epidemiologia

L'ATTRwt è quasi esclusivamente una malattia degli anziani (viene definita anche "amiloidosi cardiaca senile" o "amiloidosi età correlata"), l'età media di diagnosi è di circa 74 anni e nella maggior parte dei casi

circa il 90% dei pazienti sono uomini e prevalentemente caucasici, ma non è noto se la malattia prediliga veramente questa popolazione.

ATTRwt è sicuramente la forma più comune, la vera prevalenza nella popolazione è però sconosciuta, alcuni studi autoptici hanno evidenziato come l'incidenza dei depositi miocardici aumenti con l'età e che la prevalenza sia del 20-25% negli ottantenni e del 37% nei pazienti con più di 95 anni.

Per quanto riguarda l'amiloidosi ereditaria, la mutazione più comune a livello mondiale è la Val30Met, si manifesta prevalentemente come polineuropatia ed è endemica in alcune regioni del Portogallo, del Giappone e della Svezia.

Negli Stati Uniti la variante più frequente è la Val122Ile, si osserva nel 3,4% degli afroamericani infatti, riguarda quasi esclusivamente gli individui di discendenza africana e in particolare quelli dell'Africa occidentale. Il fenotipo è simile al wild-type, provoca una cardiomiopatia restrittiva ad esordio tardivo con minima neuropatia e un'età media di insorgenza di 69 anni. Anche in questo caso risulta una preponderanza maschile.

La seconda mutazione più comune negli Stati Uniti è la Thr60Ala, questa variante ha origine nella parte settentrionale della Repubblica d'Irlanda e provoca un fenotipo misto con una presenza importante della sindrome del tunnel carpale (fino al 70%) che spesso si osserva come prima manifestazione; l'esordio può essere precoce (in particolare della neuropatia) e con predominanza maschile.

Altre importanti mutazioni sono la Leu111Met e Ile68Leu, riscontrabili rispettivamente in Danimarca e in Italia. [20-25]

1.3.3 Patobiologia

La transtiretina, precedentemente chiamata prealbumina, è una proteina circolante composta da 4 monomeri ricchi di foglietti β e capace di legarsi all'ormone tiroideo (tiroxina) e alla proteina legante l'olo-retinolo (RBP).

Il tetramero TTR nativo viene prodotto prevalentemente dal fegato e secreto nel sangue, mentre in quantità minori anche il plesso coroideo e le cellule pigmentate della retina lo producono riversandolo nel liquor e nel vitreo rispettivamente.

La presenza di mutazioni che portano a sostituzioni di aminoacidi nella transtiretina destabilizza il tetramero, promuove la sua dissociazione in proteine monomeriche e la formazione di fibrille amiloidi. Mutazioni diverse determinano fenotipi differenti a prevalente interessamento cardiaco o del sistema nervoso.

Nell'ATTRwt la sequenza genetica del gene è normale, ma con l'invecchiamento possono subentrare meccanismi che rendono meno stabile il tetramero TTR, determinando così il rilascio di intermedi mal ripiegati i quali vanno a formare depositi di amiloide principalmente nel cuore.

Poiché meno del 5% del TTR trasporta l'ormone tiroideo, questo ligando non può essere in grado di influenzare la propensione all'aggregazione della TTR, mentre il legame con l'olo-RBP riesce a stabilizzare il tetramero, ciò suggerisce che basse concentrazioni di olo-RBP possano essere un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. [22,26-28]

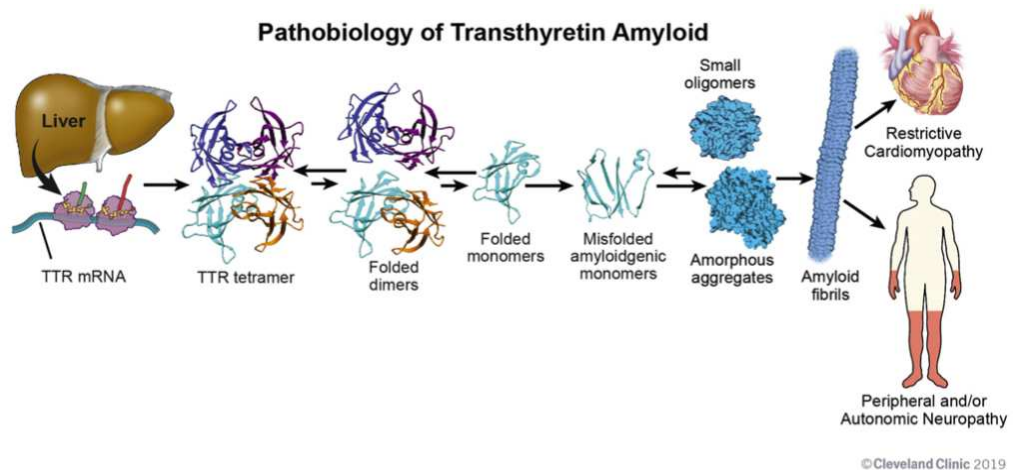


Figura 2 il meccanismo che porta alla formazione della fibrilla amiloide.

1.3.4 Clinica

La storia naturale dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina comprende l'insufficienza cardiaca progressiva, complicata da aritmie e malattie del sistema di conduzione, il decorso clinico è maggiormente variabile nei pazienti affetti da amiloidosi ereditaria rispetto a quelli con la forma wild-type.

L'ATTRv può presentarsi sia come una cardiomiopatia primaria sia come neuropatia periferica e autonoma, a volte è anche possibile che si formi un'opacizzazione del vitreo. Frequentemente si presenta con un fenotipo misto con componenti sia di cardiomiopatia che di polineuropatia.

La storia naturale, l'età d'esordio, il fenotipo e il decorso clinico variano in relazione alla mutazione e al tipo di fibrilla.

Coloro che presentano un coinvolgimento cardiaco (da ATTRwt o da ATTRv) sviluppano nelle prime fasi una cardiomiopatia restrittiva con disfunzione diastolica a frazione di eiezione conservata (HFpEF) e un'insufficienza destra progressiva. Se non trattata questa condizione evolve verso un'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

L'HFpEF rappresenta circa la metà dei casi di insufficienza cardiaca e solitamente ritenuto secondario a malattie sistemiche come l'ipertensione, la cardiopatia ischemica, il diabete e la cardiomiopatia ipertrofica, vi sono però prove sempre più crescenti che i processi infiltrativi possano rappresentare un'eziologia frequente di questa condizione.

Sia la neuropatia autonoma che quella periferica possono manifestarsi nella forma wild-type e generalmente sono meno gravi rispetto alle forme ereditarie.

I dati suggeriscono che la sopravvivenza è ridotta nell'ATTRv (a causa della mutazione Val122Ile) rispetto alla forma ATTRwt.

In generale l'amiloidosi cardiaca da transtiretina è caratterizzata da anni di relativa stabilità, questo è comunemente seguito da un significativo declino verso l'insufficienza cardiaca grave e refrattaria, suggerendo che la malattia progredisce lentamente.

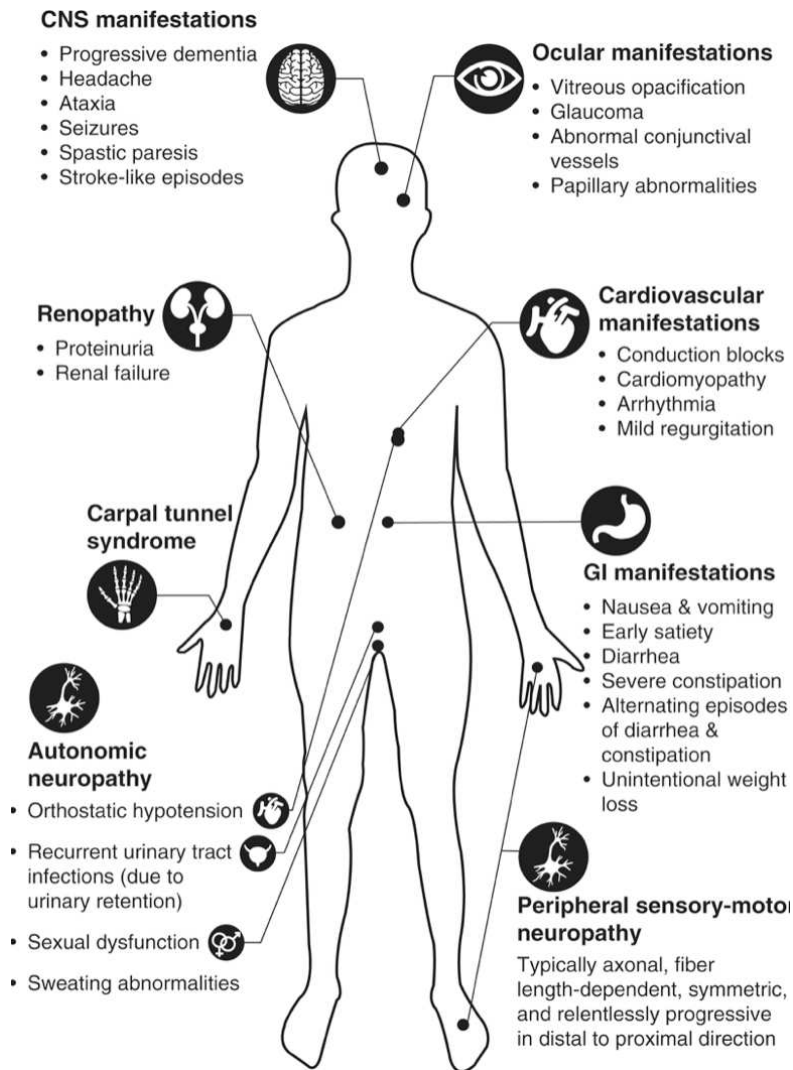


Figura 3 possibili manifestazioni sistemiche dell'amiloidosi ATTR.

La storia naturale della ATTR-CM comprende anche le malattie del sistema di conduzione e le aritmie, entrambe possono verificarsi anni prima dell'insorgenza dell'insufficienza cardiaca e sono più comuni nelle forme wild-type (fino ad un terzo dei pazienti richiedono pacemaker).

La fibrillazione atriale si verifica spesso nei pazienti con amiloidosi e quando presente nella maggior parte dei casi diventa persistente, comunque la risposta ventricolare tende ad essere controllata data la sottostante malattia di conduzione.

Il rischio di formazione di un trombo intracardiaco è aumentato nei pazienti con ATTR (anche se in presenza di ritmo sinusale) e alcuni di essi possono sviluppare un ictus o un'embolizzazione sistemica come manifestazione della malattia. [22,29-31]

1.3.5 Altre manifestazioni dell'ATTR-CM

Stenosi aortica (SA)

In un'analisi retrospettiva, in pazienti con comprovata cardiomiopatia amiloidotica ATTRwt, il 16% aveva una stenosi aortica moderata o grave, mentre da studi condotti su pazienti con stenosi aortica si è evidenziato come la prevalenza di cardiomiopatia amiloidotica (CA) fosse compresa tra il 4% e il 29%, quindi SA e CA coesistono frequentemente e la loro associazione non è rara nella popolazione anziana. [32-34]

La presenza di segnali di pericolo per CA in un paziente con stenosi aortica dovrebbe far eseguire ulteriori test, tra cui la scintigrafia ossea e il dosaggio delle catene leggere libere nel siero per confermare la presenza o meno dell'amiloidosi.

La stenosi aortica è classificata severa se l'ecocardiografia transtoracica mostra un'elevata velocità di picco del getto aortico ($>4\text{m/s}$) e/o un gradiente di pressione transvalvolare medio ($>40\text{ mmHg}$). I pazienti con stenosi aortica e cardiomiopatia amiloidotica hanno però maggiori probabilità di presentare un pattern a basso flusso e un basso gradiente rispetto a quelli senza CA e richiedono una TC per confermare la gravità della stenosi aortica.

La presenza di uno stato a basso flusso e basso gradiente può essere spiegata dall'alterazione del riempimento diastolico, nonché dal rimodellamento del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e del ventricolo destro. [35]

Cardiomiopatia ipertrofica misconosciuta

L'aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra è un reperto comune in cardiologia.

La cardiomiopatia ipertrofica è definita come l'ipertrofia miocardica in assenza di condizioni sottostanti come la malattia coronarica, l'ipertensione, le anomalie valvolari e le cardiopatie congenite. Comprende un eterogeneo gruppo di disordini associati all'ipertrofia

ventricolare e malattie in cui i processi infiltrativi della matrice extracellulare aumentano lo spessore della parete cardiaca in assenza di un'effettiva ipertrofia dei cardiomiociti.

L'amiloidosi cardiaca può manifestarsi fenotipicamente come cardiomiopatia ipertrofica, più comunemente viene confusa con la cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva.

In uno studio, tra i 298 pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, inizialmente diagnosticata come cardiomiopatia ipertrofica, i test genetici hanno rivelato come il 5% presentava una mutazione alla TTR con evidenze di ATTR-CM alla scintigrafia ossea e alla risonanza magnetica. In questo studio non è stata valutata la presenza della forma wild-type che è probabilmente la forma più comune di cardiomiopatia ipertrofica negli anziani.

Nel complesso, stabilire una diagnosi corretta di ATTR è importante sia perché comporta modifiche al trattamento e alla gestione del paziente sia per la definizione della prognosi. [36-37]

Sindrome del tunnel carpale

La sindrome del tunnel carpale è determinata dalla compressione del nervo mediano nel tunnel carpale ed è la neuropatia compressiva più comune dell'arto superiore. La prevalenza nella popolazione generale varia tra il 2,7% e il 5%, l'incidenza è correlata all'età e più elevata nelle donne con un picco tra i 40 e i 60 anni.

L'associazione tra sindrome del tunnel carpale e amiloidosi sistemica è stata ampiamente descritta, molti studi riportano la prevalenza della sindrome compresa tra il 15% e il 60% nei pazienti con ATTR. È stata anche documentata la deposizione di amiloide (TTR correlata) nel legamento trasverso del carpo in soggetti che si sono sottoposti ad intervento chirurgico. [36,38-40]

Solitamente la sindrome del tunnel carpale si verifica 5-9 anni prima della diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica ATTR, questa peculiare relazione temporale consente potenzialmente una diagnosi molto precoce di ATTR-CA, non solo prima dell'insorgenza dei sintomi, ma anche prima dello

sviluppo di un fenotipo cardiaco, inoltre, si è dimostrato come la sindrome del tunnel carpale sia un fattore di rischio indipendente di mortalità nell'ATTR.

L'associazione tra sindrome del tunnel carpale e amiloidosi AL non è presente, probabilmente per un diverso tropismo delle catene leggere per i legamenti e le articolazioni e per una durata differente della malattia, infatti, l'amiloidosi AL ha un'evoluzione molto più rapida ed è possibile che i pazienti non sopravvivano a sufficienza per sviluppare depositi articolari significativi. [41]

Stenosi spinale lombare e altre manifestazioni ortopediche

La stenosi spinale lombare interessa generalmente i soggetti anziani, è determinata da un restringimento del canale spinale che causa una compressione dei nervi sensitivi e motori agli arti inferiori.

Questa condizione è stata associata anche all'amiloidosi wild-type, infatti, si possono formare dei depositi a livello del legamento giallo con conseguente restringimento del canale spinale. [42]

Altre patologie ortopediche sono state riscontrate in pazienti con amiloidosi ATTR, in uno studio su pazienti con scompenso cardiaco la rottura spontanea del tendine distale del bicipite è stata riscontrata nel 33% dei pazienti con amiloidosi ATTRwt e solo nel 2,5% dei pazienti con altre cause di scompenso cardiaco, anche studi su interventi di riparazione della cuffia dei rotatori hanno rilevato la presenza di depositi di ATTRwt nel 38% dei campioni di tessuto rimosso. [43-45]

1.3.6 Diagnosi ed esami strumentali

1.3.6.1 Diagnosi

La diagnosi di amiloidosi cardiaca comprende due fasi critiche: la prima è la fase in cui si ha il "sospetto di amiloidosi", la seconda è la fase di

“diagnosi definitiva” in cui viene anche identificato il tipo di amiloide, fondamentale per effettuare poi un trattamento specifico.

L’amiloidosi cardiaca tipicamente compare all’interno di una costellazione di segni e sintomi extracardiaci estremamente utili per sospettare la malattia, questi, associati a reperti di imaging cardiaco compatibile (spessore della parete del ventricolo sinistro ≥ 12 mm), pongono il sospetto di amiloidosi cardiaca.

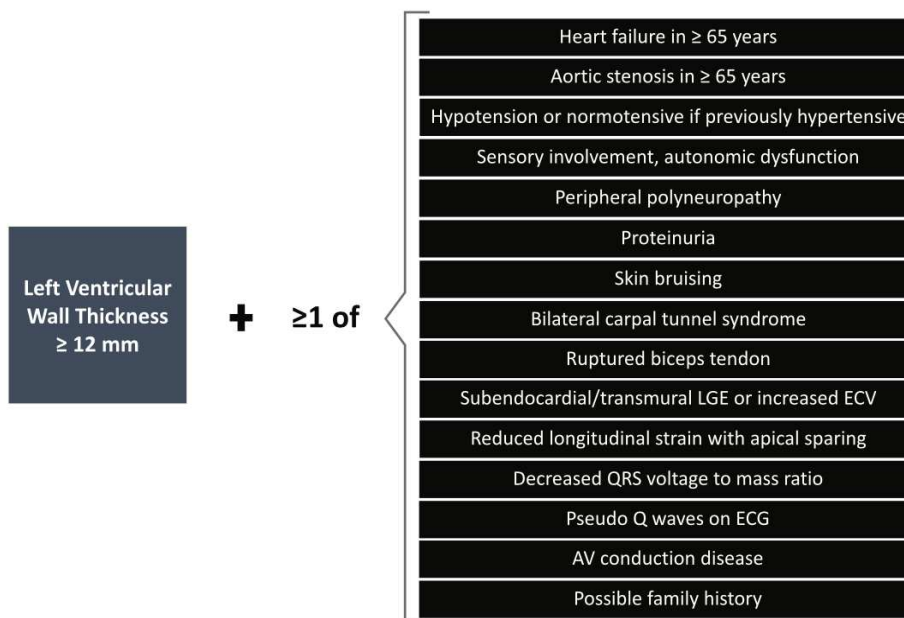


Tabella 3 criteri per porre il sospetto di amiloidosi cardiaca e avviare lo screening per l’amiloidosi.

I segni e i sintomi vengono definiti “red flags” e per quanto riguarda l’amiloidosi ATTR i più caratteristici sono: sindrome del tunnel carpale bilaterale, sordità, rottura spontanea del tendine del bicipite e stenosi spinale lombare, soprattutto per la forma wild-type, mentre in caso di ATTRv i più frequenti sono: la polineuropatia, la disautonomia (presente anche nell’ATTRwt), i depositi a livello del vitreo e la storia familiare positiva.

Altri segnali di allarme, riscontrabili a livello cardiaco, sono: un’insufficienza cardiaca che sembra essere sproporzionata rispetto ai risultati dell’ecocardiografia (compreso NT-pro-BNP sproporzionatamente alto), un’insufficienza destra inspiegabile, un versamento pericardico “idiopatico”, un aumento persistente della

troponina, un basso voltaggio QRS o una malattia del sistema di conduzione cardiaco precoce.[14]

In definitiva un aumento dello spessore parietale, con un'insufficienza cardiaca, una stenosi aortica o altre "red flags" soprattutto in un paziente con età maggiore di 65 anni dovrebbero far porre il sospetto di amiloidosi cardiaca (in questi scenari la presenza di ATTR è stata riscontrata in un significativo numero di pazienti, 7%-19%). [37,46]

Una volta sospettata l'amiloidosi cardiaca è necessario ottenere una diagnosi tempestiva della malattia in quanto la prognosi del paziente, in particolare nella forma AL, dipende in gran parte dall'inizio precoce della terapia.

Esiste un algoritmo diagnostico, che non prevede l'esecuzione della biopsia, incentrato sull'identificazione dei due tipi principali di amiloidosi cardiaca (ATTR e AL) e consiste nell'esecuzione di una scintigrafia ossea con traccianti marcati con il tecnezio, associata alla valutazione delle proteine monoclonali mediante il dosaggio delle catene leggere libere nel siero e l'elettroforesi con immunofissazione delle proteine sieriche e urinarie.

Se la scintigrafia mostra captazione cardiaca (con score di grado 2 o 3) e la valutazione delle proteine monoclonali è negativa, può essere diagnosticata l'amiloidosi cardiaca ATTR, la differenziazione tra forma wild-type o ereditaria può essere ottenuta mediante un test genetico successivo. [47]

Se invece la captazione cardiaca è di grado 1, non è possibile una diagnosi non invasiva ed è necessario effettuare una biopsia per la conferma dei depositi di amiloide.

È possibile eseguire la diagnosi invasiva di amiloidosi cardiaca mediante una biopsia endomiocardica e se dopo la colorazione con rosso Congo si riscontrano depositi di amiloide si può effettuare la diagnosi indipendentemente dal grado di spessore della parete del ventricolo sinistro.

Altra possibilità diagnostica è il riscontro di depositi di amiloide in una biopsia extracardiaca accompagnati dalle tipiche caratteristiche di amiloidosi cardiaca all'ecocardiografia o alla risonanza magnetica.[14]

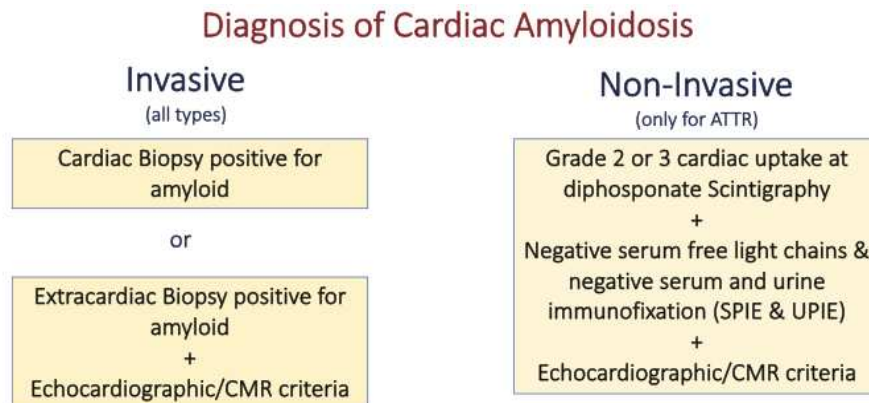


Tabella 4 diagnosi invasiva e non invasiva di amiloidosi cardiaca.

1.3.6.2 Esami strumentali

1.3.6.2.1 Elettrocardiogramma

L'elettrocardiografia è un test di screening ampiamente disponibile e può rivelare alcune anomalie che sono associate alla cardiomiopatia amiloidotica.

Classicamente l'amiloidosi è caratterizzata da un basso voltaggio QRS, tuttavia risulta meno comune rispetto al pattern "pseudoinfartuale", caratterizzato da variazioni dell'onda T o dell'onda Q non associate a precedenti infarti del miocardio. [26, 48-49]

Il basso voltaggio QRS (<0,5 mV nelle derivazioni degli arti e <1 mV nelle precordiali) è stato osservato in circa il 46-60% dei pazienti con amiloidosi AL e in circa il 25-40% dei pazienti con amiloidosi ATTR e la sua utilità come test di screening è limitata dalla bassa sensibilità. [38,50-51]

Il basso voltaggio è in contrasto con l'ispessimento di parete ventricolare sinistra, non dovuto dall'ipertrofia dei cardiomiociti, ma causato dai depositi di amiloide nello spazio extracellulare. Questa condizione può

essere valutata mediante un rapporto tra il voltaggio QRS e lo spessore della parete del ventricolo sinistro. [52-54]

La presenza di una patologia del sistema di conduzione è più comune nell'ATTRwt, in particolare il blocco di branca sinistra, così come la fibrillazione atriale è più comunemente osservata nell'ATTRwt rispetto all'ATTRv o all'AL. [38,50-51]

Inoltre l'amiloidosi cardiaca provoca spesso un prolungamento dell'intervallo QTc, da uno studio effettuato [56] la presenza di ispessimento della parete del ventricolo sinistro con un QTc > 440ms e un indice di Sokolow-Lyon <1,5mV ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 100% per rilevare l'amiloidosi cardiaca. [55]

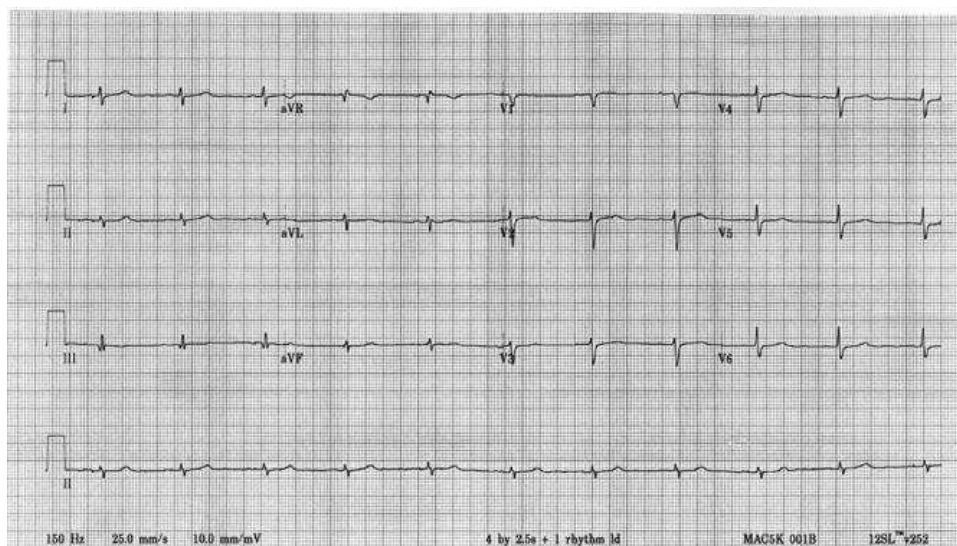


Figura 4 elettrocardiogramma di un paziente con amiloidosi cardiaca che mostra un diffuso basso voltaggio dei complessi QRS.

1.3.6.2.2 Ecocardiogramma

L'ecocardiografia transtoracica è lo strumento di imaging cardiaco più ampiamente disponibile e più ampiamente utilizzato nei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca.

Negli stadi avanzati l'amiloidosi cardiaca compare come cardiomiopatia restrittiva, i reperti osservabili sono: piccole dimensioni della cavità del ventricolo sinistro, dilatazione degli atri, disfunzione diastolica, ispessimento delle valvole, aumento della pressione sistolica ventricolare destra, versamento pericardico (nella maggior parte dei casi non

emodinamicamente significativo) e ispessimento della parete del ventricolo sinistro (di solito il miocardio settale si presenta ecogeno, descritto come “granular sparkling”). [56]

La deposizione extracellulare di proteina amiloide porta all’aumento dello spessore di parete e contribuisce in secondo luogo all’irrigidimento ventricolare e alla successiva disfunzione diastolica. L’infiltrazione diretta degli atri, da parte della proteina amiloide, e le elevate pressioni di riempimento ventricolare portano alla dilatazione atriale. L’infiltrazione può coinvolgere anche le valvole che si presentano ispessite e con possibile rigurgito. [57-58]

Il criterio ecocardiografico principale su cui viene diagnosticato il coinvolgimento cardiaco in corso di amiloidosi rimane lo spessore del setto del ventricolo sinistro >12 mm, in assenza di malattia valvolare aortica o ipertensione sistemica significativa.[38]

Solitamente nelle prime fasi l’ispessimento non è visibile, quindi i soggetti portatori di una mutazione dovrebbero effettuare un follow-up ecocardiografico annuale a partire da 10 anni prima dell’età di insorgenza prevista.

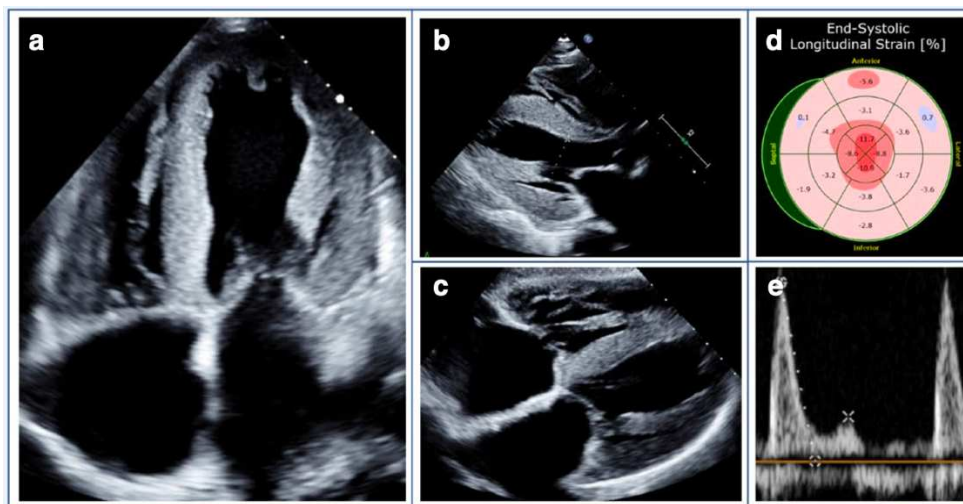


Figura 5 caratteristiche ecocardiografiche nell’amiloidosi cardiaca.
a,b immagini bidimensionali classiche che mostrano un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra con dilatazione biatriale.
c aumento dello spessore del ventricolo destro e del setto interatriale.
d alterazione nel “longitudinal strain” con relativo risparmio apicale.
e marcata compromissione della funzione diastolica, con onda A diminuita, indicativa di disfunzione contrattile atriale.

La funzione sistolica globale del ventricolo sinistro, valutata come frazione di eiezione, non è un parametro affidabile in quanto viene solitamente preservata fino agli stadi avanzati della malattia.[56]

Il relativo "risparmio apicale" nel longitudinal strain è considerato un segno distintivo di cardiomiopatia amiloidotica, la regione apicale del ventricolo sinistro mostra una deformazione "più normale" rispetto ai valori peggiori della regione media e basale.

I rapporti tra regione apicale e basale o tra regione apicale e regione basale + regione ventricolare media hanno una buona accuratezza per differenziare la cardiomiopatia amiloide rispetto ad altre di diversa eziologia. [59]

1.3.6.2.3 Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca può fornire informazioni uniche sulle proprietà del tessuto miocardico, qui la deposizione miocardica di fibrille amiloidi aumenta il volume extracellulare (ECV) ed è responsabile del "late gadolinium enhancement" (LGE).

La tecnica di imaging che valuta LGE utilizza un mezzo di contrasto a base di gadolinio, i pattern osservabili nell'amiloidosi cardiaca sono: un LGE subendocardico globale, un LGE trasmurale e, in misura minore, un LGE focale a chiazze.

La RMC con la valutazione del LGE si è rivelata molto utile per la diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica, con una sensibilità dell'80% e una specificità del 94%. [60-61]

LGE è molto più comune nell'ATTR rispetto all'AL inoltre, è un predittore significativo di mortalità nei pazienti con AL, ATTRv e ATTRwt. [62-63]

È possibile utilizzare anche la mappatura in T1, il segnale misurato con questa metodica è più elevato nelle aree di deposizione di amiloide o di fibrosi diffusa rispetto ai tessuti normali, è possibile effettuare anche la determinazione diretta della frazione di volume extracellulare (ECV) in

quanto sembra essere più riproducibile e in grado di fornire più informazioni sulla gravità della deposizione di amiloide. [63-64]

Sebbene utili per differenziare l'amiloidosi da malattie non amiloidi, né l'ecocardiografia né la risonanza magnetica cardiaca sono in grado di differenziare in modo affidabile l'ATTR-CM dalla AL. [53,65]

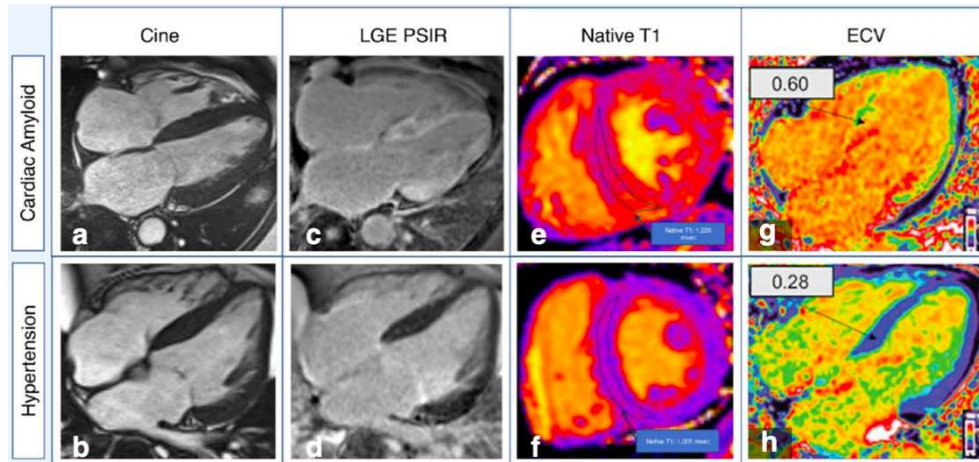


Figura 6 risonanza magnetica cardiaca in un paziente con cardiomiopatia amiloidotica (pannello superiore) e cardiopatia ipertensiva (pannello inferiore).

a,b immagini che mostrano un aumento dello spessore di parete dei ventricoli con ingrandimento biatriale in entrambi i pazienti.

c,d imaging LGE che mostra la fibrosi transmurale diffusa nella cardiomiopatia amiloidotica rispetto alla cardiopatia ipertensiva.

e,f mappatura in T1, prima della somministrazione di contrasto, che mostra T1 elevato in CA rispetto alla cardiopatia ipertensiva.

g,h ECV più elevato in CA rispetto alla cardiopatia ipertensiva.

1.3.6.2.4 Scintigrafia ossea

L'unica modalità di imaging in grado di diagnosticare accuratamente ATTR-CM senza la necessità di una biopsia cardiaca invasiva è la scintigrafia nucleare utilizzando traccianti "avididi osso".

Sono stati valutati tre radiotraccianti marcati con tecnezio: il Tc-99m-pirofosfato (PYP), il Tc-99m-acido 3,3-difosfono1,2-propanodicarbossilico (DPD) e il Tc-99m idrossimetilene difosfonato (HMDP), gli ultimi due disponibili in Europa.

L'esatto meccanismo per cui questi traccianti hanno un'aumentata affinità per i depositi di amiloide nel tessuto cardiaco non è noto, si sospetta che dipenda dalla presenza di microcalcificazioni nel tessuto cardiaco, più comuni nell'ATTR rispetto all'AL. [66-67]

La captazione del tracciante a livello cardiaco viene confrontata con la captazione ossea delle coste e l'interpretazione delle immagini avviene tramite un'analisi visiva semi-quantitativa utilizzando il Perugini score, una scala di punti compresa da 0 a 3 (0=assenza di captazione del tracciante a livello cardiaco, 1= captazione minore rispetto alle coste, 2=captazione uguale alle coste, 3= captazione maggiore delle coste e assorbimento osseo lieve o assente).

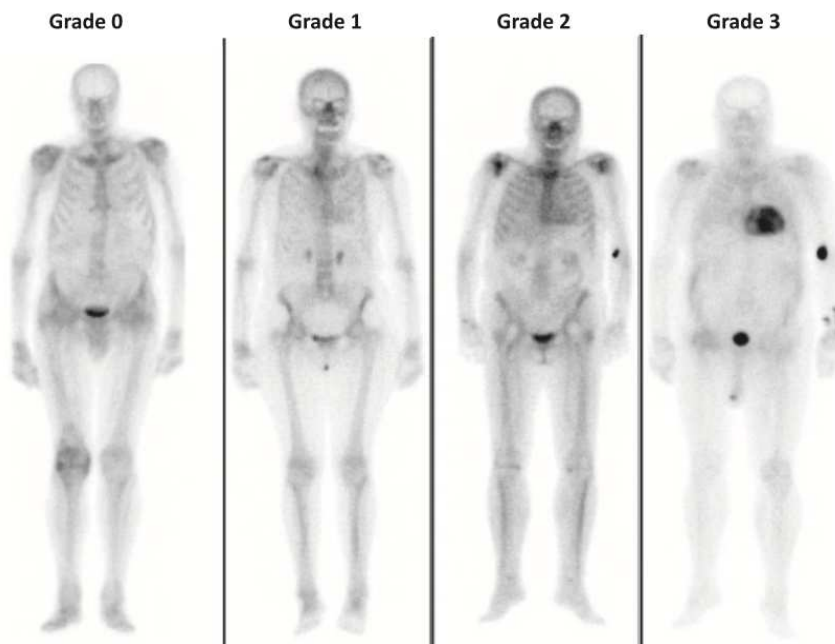


Figura 7 scintigrafie che mostrano i diversi gradi di captazione cardiaca. Grado 0: assenza di captazione miocardica del tracciante e normale captazione ossea, Grado 1: captazione miocardica inferiore rispetto alla captazione ossea, Grado 2: captazione miocardica e ossea simili, Grado 3: captazione miocardica maggiore dell'osso con captazione ossea ridotta/assente.

Come detto precedentemente, una captazione di grado 2 o 3 in combinazione con una valutazione delle catene leggere negativa ha una specificità e un valore predittivo positivo del 100% per la diagnosi di amiloidosi cardiaca ATTR, mentre una captazione di grado 0 o di grado 1 può essere compatibile anche con l'amiloidosi AL. [47]

Le analisi genetiche continuano ad avere un ruolo di rilievo nella differenziazione tra ATTRv e ATTRwt.

1.3.6.2.5 Biopsia endomiocardica

La biopsia endomiocardica rimane ancora il gold standard per la diagnosi di molte malattie cardiache non ischemiche, come la miocardite, le malattie da accumulo cardiaco e anche per le cardiomiopatie infiltrative come l'amiloidosi.

In ogni singolo caso i vantaggi della biopsia devono essere opportunamente valutati e soppesati rispetto ai potenziali rischi di complicanze, nonché dalla disponibilità di tecniche non invasive e dall'età dei pazienti. [68-69]

Per l'amiloidosi cardiaca si raccomanda la raccolta di almeno 5 campioni dal ventricolo sinistro o destro della regione target (se possibile precedentemente definita mediante imaging), solitamente questa patologia interessa principalmente il setto e la parete libera del ventricolo sinistro. [70]

Sia per l'amiloidosi ATTR che AL ci sono prove che un carico amiloide miocardico relativamente alto è associato a una prognosi peggiore. [71]

L'aspirato di grasso addominale è sensibile solo al 45% e al 15% per la diagnosi, rispettivamente, di amiloidosi ATTRv e ATTRwt.[72]

1.3.7 Terapia

1.3.7.1 Terapia medica dell'insufficienza cardiaca

Gli studi che si occupano dei potenziali benefici della terapia medica tradizionale per l'insufficienza cardiaca nell'ATTR-CA rimangono limitati e, in assenza di dati significativi, le opinioni degli esperti guidano attualmente la pratica clinica. [73]

I diuretici dell'ansa sono i farmaci fondamentali per mantenere l'equilibrio dei liquidi nella ATTR-CA, il loro impiego permette di alleviare la

congestione, ma va evitata la riduzione eccessiva del precarico in quanto la natura restrittiva della patologia richiede pressioni di riempimento più elevate per mantenere la gittata cardiaca.

Questi pazienti sono inclini all'ipoperfusione d'organo e la gestione del volume va effettuata prestando molta attenzione durante il follow-up.

La furosemide è tipicamente il diuretico di prima linea, ma alcuni pazienti possono avere una inadeguata risposta, in questi casi la torasemide o la bumetanide possono essere utilizzate in quanto caratterizzate da maggiore potenza e biodisponibilità.

Gli antagonisti dell'aldosterone hanno un'azione sinergica se aggiunti alla terapia e permettono anche di contrastare l'eccessiva perdita di potassio.

Per congestioni refrattarie al diuretico dell'ansa, l'aggiunta di un tiazidico migliora la natriuresi, mentre la somministrazione ambulatoriale dei diuretici per via endovenosa può essere efficace nei pazienti con risposta sub-ottimale ai regimi orali. [74-75]

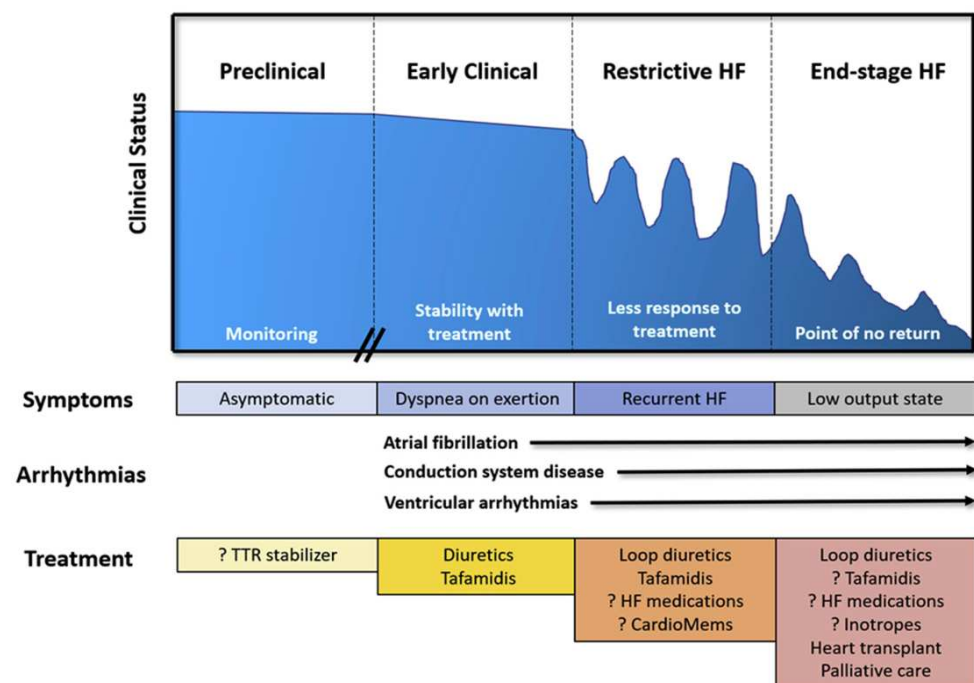


Figura 8 *progressione della malattia con relativi sintomi e trattamenti per ogni stadio. ?= beneficio sconosciuto.*

I β -bloccanti possono essere dannosi nell'ATTR-CA perché riducendo la frequenza cardiaca provocano anche una diminuzione della gittata

cardiaca, creando problemi di ipoperfusione in pazienti che hanno già una gittata sistolica relativamente bassa. La terapia con questi farmaci può diventare necessaria nel controllo della frequenza nelle aritmie atriali, ma si raccomanda di usare la dose minima efficace.

Gli inibitori dell'enzima ACE, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e gli inibitori della neprilisina associati agli antagonisti del recettore dell'angiotensina, nei pazienti con ATTR-CA, potrebbero aumentare il rischio di ipotensione sintomatica. [76]

1.3.7.2 Terapia delle aritmie

La fibrillazione atriale è l'aritmia più frequentemente riscontrata nei pazienti con ATTR-CA. La prevalenza è molto variabile ed è compresa tra il 15% e il 70% in tutti i sottotipi di cardiomiopatia amiloidotica, tende ad essere più comune nelle forme ATTRwt rispetto all'ATTRv e AL.

Il rilevamento della FA modifica il trattamento, in tal caso è essenziale l'aggiunta di un anticoagulante nella terapia vista l'elevata prevalenza di trombi intracardiaci.

Il controllo della frequenza può essere difficile e, come detto precedentemente, i β -bloccanti dovrebbero essere utilizzati prudentemente, mentre i calcio-antagonisti non di-idropiridinici dovrebbero essere evitati nella CA (a causa del loro effetto inotropo negativo, della loro capacità di ridurre la frequenza cardiaca e di determinare ipotensione e del loro possibile legame con le fibrille amiloidi). [17,76-81]

Possono essere prese in considerazione anche strategie per il controllo del ritmo (la cardioversione e il trattamento antiaritmico farmacologico), apparse più efficaci se utilizzate all'inizio del decorso della malattia.

I depositi di fibrille amiloidi TTR si infiltrano nel sistema di conduzione del cuore e di conseguenza una percentuale significativa di pazienti richiede una stimolazione permanente. [46] Le indicazioni per la stimolazione permanente devono seguire le linee guida, alcune indicazioni

comuni comprendono la disfunzione del nodo del seno, il blocco atrioventricolare e la fibrillazione atriale con risposta ventricolare lenta.

A causa dell'elevata incidenza di disturbi della conduzione, il monitoraggio Holter dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti che riportano sincope, lipotimia o palpitazione. [82]

1.3.7.3 Trapianto d'organo

La transtiretina è prodotta quasi esclusivamente nel fegato, quindi un suo trapianto è una possibile opzione di trattamento nei pazienti con ATTRv. [83]

Dopo il trapianto non si produce più la forma mutata della transtiretina e la progressione dei sintomi cardiaci e neurologici dovrebbe arrestarsi. [84-85]

Il trapianto di fegato deve essere eseguito il prima possibile perché in presenza di grave insufficienza cardiaca o di disfunzione cardiaca, la patologia potrebbe progredire ugualmente in seguito alla sintesi e all'accumulo di TTR wild-type sull'amiloide già esistente. [85]

Nei pazienti con insufficienza cardiaca in stadio terminale (NYHA 4 o stadio D), il trapianto cardiaco può essere preso in considerazione, ma solitamente la maggior parte dei pazienti con amiloidosi cardiaca grave non sono candidabili al trapianto a causa dell'età avanzata e della presenza di altre comorbidità. [86]

1.3.7.4 Terapie TTR specifiche

Esistono attualmente 2 strategie terapeutiche principali che si sono dimostrate efficaci per il trattamento dell'ATTR-CA: stabilizzare la proteina TTR circolante o silenziare la produzione di TTR.

Inoltre, nuovi farmaci sono in studio, compresi degli agenti in grado di rimuovere le fibrille amiloidi.

Stabilizzazione della transtiretina

Diflunisal è un farmaco antinfiammatorio non steroideo con proprietà stabilizzanti per la transtiretina, agisce legandosi al tetramero nei siti di legame del T4, prevenendo così la dissociazione della proteina e quindi la formazione di fibrille amiloidi.

Il diflunisal è associato a effetti avversi tra cui emorragia gastrointestinale, disfunzione renale, ritenzione di liquidi e ipertensione, tuttavia la dose utilizzata per il trattamento dell'ATTR-CA (250mg 2 volte al giorno) è inferiore rispetto alla dose raccomandata per l'attività infiammatoria, quindi solitamente risulta ben tollerato.

In uno studio su 130 pazienti con polineuropatia amiloide ereditaria, il diflunisal ha ridotto il tasso di progressione della polineuropatia, inoltre sembra aver ottenuto benefici terapeutici nel rallentare la progressione di ATTR-CA in pazienti con scompenso cardiaco. [87-88]

Il trattamento con diflunisal deve comprendere il monitoraggio regolare della funzione renale e la valutazione clinica per sintomi dell'insufficienza cardiaca e dell'emorragia gastrointestinale.

Tafamidis è un farmaco biodisponibile per via orale, simile al diflunisal, che stabilizza il tetramero della TTR legandosi ai siti di legame T4, ma non possiede attività antinfiammatoria.

Tafamidis ha dimostrato di rallentare la progressione del danno neurologico periferico nella polineuropatia da ATTR, tanto da essere approvato per il trattamento di questa condizione nella ATTR ereditaria. [89]

In uno studio randomizzato con 441 soggetti (con ATTR-CM, sia wild-type che ereditaria), si è dimostrato come i soggetti trattati con tafamidis abbiano avuto una riduzione del 13,4% della mortalità per tutte le cause e un rischio inferiore del 32% di ospedalizzazione per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA I o II. Nei pazienti con NYHA III si è evidenziato che i ricoveri per malattie cardiovascolari erano più frequenti tra quelli che avevano ricevuto tafamidis rispetto a chi

non lo aveva assunto, evidenziando l'importanza di una diagnosi precoce per ottimizzare i benefici della terapia.[90]

Nel maggio 2019, tafamidis è diventato il primo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento dell'ATTR-CA.

Silenziamento della produzione della TTR

Il silenziamento della proteina TTR è possibile ottenerlo attraverso il trattamento con oligonucleotidi antisenso (ASO) o piccole molecole di RNA interferenti (siRNA).

Gli ASO sono molecole a filamento singolo ampiamente distribuite nell'organismo dopo la somministrazione, all'interno del nucleo della cellula bersaglio si legano all'mRNA avviandone la degradazione tramite un'endonucleasi.

I siRNA sono oligonucleotidi a doppio filamento, sono idrofili e come tali richiedono la formulazione in nanoparticelle lipidiche e la coniugazione con sistemi di rilascio tissutale, una volta all'interno del citoplasma formano un complesso in grado di legare l'mRNA bersaglio, silenziarlo e successivamente degradarlo. [91]

Dato che la funzione principale della transtiretina è quella di trasportare il retinolo, l'integrazione con vitamina A deve essere effettuata da coloro che ricevono la terapia di silenziamento.

Inotersen è un ASO di prima generazione ancora disponibile in commercio, ma non più oggetto di studi a causa dello sviluppo di ASO ad azione prolungata e con effetti collaterali più favorevoli. L'uso di inotersen è stato associato a una maggiore stabilizzazione della neuropatia rispetto al placebo. [92] In uno studio successivo su pazienti con ATTR-CM si è dimostrato in grado di arrestare la progressione della malattia e di portare, in alcuni pazienti, persino alla riduzione della massa ventricolare sinistra all'imaging. [93] Tuttavia sono stati riscontrati effetti collaterali importanti, come la glomerulonefrite e la trombocitopenia, che richiedono un monitoraggio seriale della conta piastrinica, della funzionalità renale ed epatica. [92]

Patisiran è un siRNA, viene somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane. Per ridurre il rischio di una reazione all'infusione, i pazienti vengono premedicati con corticosteroidi, paracetamolo e antistaminici. Gli effetti del patisiran nella neuropatia amiloide ereditaria sono stati studiati nello studio APOLLO, dove i pazienti trattati con il farmaco hanno mostrato miglioramenti sia nella neuropatia che nella velocità dell'andatura rispetto al basale, mentre il braccio di controllo è peggiorato progressivamente.

In un'analisi in pazienti con ATTR-CM, l'uso di patisiran è stato associato alla riduzione dello spessore della parete ventricolare sinistra, alla riduzione del NT-pro-BNP e alla riduzione del 46% di ricoveri cardiaci e di mortalità per tutte le cause. [94-95]

Sono stati sviluppati anche farmaci di seconda generazione: il vutrisiran, un siRNA che non necessita di premedicazione, e AKCEA-TTR-LRx un ASO che viene assorbito maggiormente dal fegato rispetto all'inotersen.

1.3.8 Prognosi

Il decorso clinico dell'amiloidosi cardiaca ATTR varia significativamente a seconda del tipo di fibrille transtiretiniche coinvolte (wild-type vs mutante) nonché delle mutazioni specifiche e dell'età di insorgenza. [26]

In generale l'amiloidosi cardiaca ATTR non trattata è lentamente progressiva e ha una prognosi migliore rispetto all'amiloidosi cardiaca AL.

Per l'ATTRwt l'età di insorgenza media dei sintomi è intorno ai 70 anni e la sopravvivenza mediana varia da 3,5 anni a 6 anni. [31,36, 96-97]

La sopravvivenza dipende anche dallo stadio della malattia e i biomarcatori cardiaci possono essere utilizzati per stratificare il rischio nei pazienti con ATTR-CM. Il sistema di stadiazione Mayo Clinic ATTRwt-CM utilizza due marker cardiaci, la troponina T e NT pro-BNP a cui sono stati attribuiti dei valori soglia di 0,05 ng/ml (per la troponina) e 3000

pg/ml (per NT pro-BNP). In base ai valori riscontrati è possibile definire 3 stadi di malattia: lo stadio I presenta entrambi i valori sotto soglia, lo stadio II presenta un solo marcatore sopra soglia, mentre lo stadio III presenta entrambi i marcatori sopra soglia, a questi stadi corrisponde una sopravvivenza mediana rispettivamente di 66, 42 e 20 mesi. [97]

Il centro nazionale per l'amiloidosi del Regno Unito propone un altro sistema di stadiazione che utilizza NT pro-BNP (come soglia sempre 3000 pg/ml) e la velocità di filtrazione glomerulare (come soglia 45 ml/min/1,73m²), riportando una sopravvivenza di 49 mesi per i pazienti in stadio II con ATTRwt e di 29 mesi per ATTRv con la mutazione Val122Ile. [98]

Tra le mutazioni della transtiretina che portano all'amiloidosi cardiaca ATTR, la mutazione Val122Ile (in cui è frequente l'interessamento cardiaco) è la più comune negli Stati Uniti, viene riportata una sopravvivenza a 4 anni del 16%, anche a causa del riconoscimento tardivo della malattia, e una sopravvivenza mediana di circa 26 mesi. [100-101]

Anche la Thr60Ala è fortemente associata al coinvolgimento cardiaco, in questa variante è comune la neuropatia periferica che colpisce circa il 60% dei pazienti, la sopravvivenza stimata a 4 anni è del 40% con sopravvivenza mediana simile alla mutazione precedente.

La mutazione Val30Met è la più comune a livello mondiale ed è fortemente associata alla neuropatia periferica, questi pazienti hanno la migliore sopravvivenza, che a 4 anni dalla diagnosi è del 79%. [99,101]

1.4 AMILOIDOSI CARDIACA DA CATENE LEGGERE (AL)

L'amiloidosi da catene leggere è una malattia eterogenea, è causata dal ripiegamento anomalo delle catene leggere libere (κ , λ o dei loro frammenti) che in genere vengono prodotte da cloni di plasmacellule o da cloni di cellule B.

La maggior parte di questi pazienti presenta una compromissione significativa degli organi come il cuore, i reni, il fegato, il sistema nervoso

periferico e autonomo e i tessuti molli, tra questi, la presenza di coinvolgimento cardiaco (compromesso nel 50%-70% dei pazienti con l'amiloidosi AL) determina la prognosi peggiore.

Al contrario la deposizione localizzata di catene leggere provoca lo sviluppo di noduli nella cute, nei tratti respiratorio, urinario e gastrointestinale, con sintomi locali a decorso benigno e solitamente gestiti con trattamenti locali.

Solo il 10% circa dei pazienti con amiloidosi AL ha un mieloma multiplo conclamato (la maggior parte dei pazienti presenta <20% di plasmacellule nel midollo) e solo il 10% circa dei pazienti con mieloma multiplo può sviluppare l'amiloidosi AL. [102]

In circa il 70% dei casi è la catena leggera lambda responsabile della malattia.

La disfunzione cardiaca nell'amiloidosi AL deriva dall'infiltrazione extracellulare del miocardio e dall'effetto cardiotossico diretto esercitato dagli aggregati di catene leggere, la gravità della disfunzione cardiaca è il principale determinante di mortalità e morbilità. [103]

L'importanza della diagnosi precoce nell'amiloidosi cardiaca AL è fondamentale, se la malattia non viene trattata, la sopravvivenza mediana dall'esordio dell'insufficienza cardiaca è di circa 6 mesi. [104]

1.4.1 Epidemiologia

L'amiloidosi AL ha un'incidenza stimata negli Stati Uniti di 10,5 casi per milione di persone all'anno (aggiustata per età). [104]

Nel Regno Unito l'incidenza è di circa 1 su 100 000, mentre il "Medicare claims database" suggerisce un'incidenza di 10-14 pazienti per milione di persone all'anno, con un'età media di diagnosi di circa 63 anni.

L'amiloidosi AL colpisce leggermente di più gli uomini rispetto alle donne e l'età media dei pazienti è di 65 anni, circa il 10% ha meno di 50 anni. [105-106]

1.4.2 Fisiopatologia e anomalie cellulari

L'amiloidosi AL deriva dalla deposizione extracellulare di catene leggere monoclonali che si depositano e formano fibrille amiloidi insolubili negli organi e tessuti.

Quasi tutte le discrasie dei linfociti B (mieloma, linfomi e macroglobulinemie) possono essere complicate dall'amiloidosi AL, ma oltre l'80% dei casi sono associati a gammopatie monoclonali "benigne".

In generale i pazienti con amiloidosi AL hanno un livello relativamente basso di plasmacellule clonali nel midollo osseo, con un'infiltrazione media tra il 7% e il 10% e con progressione verso il mieloma sintomatico poco frequente, infatti, i pazienti che non hanno una diagnosi iniziale di mieloma multiplo avranno una probabilità inferiore all'1% di progredire verso il mieloma conclamato. [107-108]

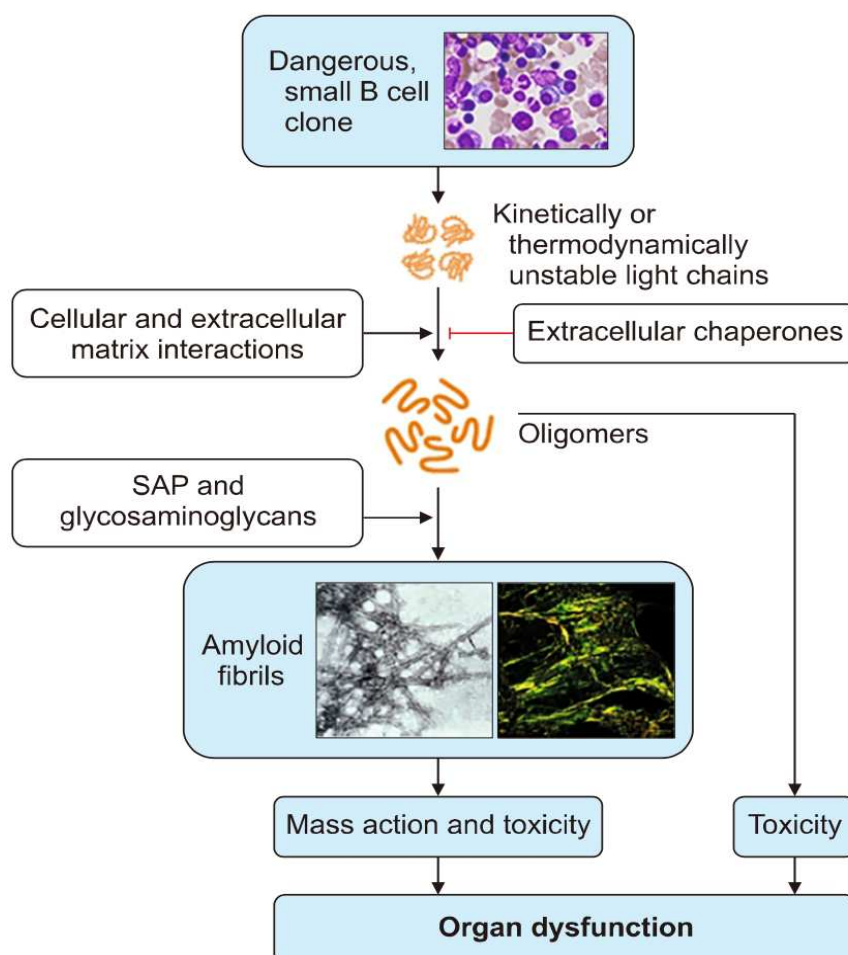


Figura 9 meccanismo fisiopatologico dell'amiloidosi AL.

Più è elevata la quantità di plasmacellule clonali nel midollo, più la prognosi diventa sfavorevole, i pazienti con un'estesa infiltrazione, superiore al 30%, di solito presentano sintomi di danno d'organo come affaticamento, proteinuria nel range nefrosico, sintomi cardiaci, disfagia, neuropatia periferica e sintomi gastrointestinali. [109]

Nei rari casi in cui l'amiloidosi AL è associata alla malattia di Waldenström o al linfoma non Hodgkin a cellule B viene spesso rilevata una paraproteina di tipo IgM. [110]

L'istotipo più frequente di catena leggera iper-prodotta è la λ , che si presenta fino all'80% dei casi, tuttavia l'amiloidosi AL non si limita esclusivamente alla produzione incontrollata di catene leggere, perché talvolta si può riscontrare una sovrapproduzione di catene o frammenti pesanti (anche se raramente). [111]

I depositi di amiloide espandono lo spazio extracellulare e irrigidiscono il cuore, traducendosi in una cardiomiopatia infiltrativa e restrittiva, inoltre, l'infiltrazione di amiloide negli atri è quasi sempre presente, con possibilità di riscontrarla anche a livello perivascolare e valvolare.

L'amiloidosi cardiaca AL differisce rispetto all'ATTR per la gravità dell'insufficienza cardiaca, la prima risulta essere più grave e rapidamente progressiva. [112]

Oltre l'aspetto infiltrativo è importante sottolineare anche la cardiotossicità dei depositi di catene leggere, dimostrata in un modello di cuore isolato e perfuso.[113]

Non tutte le catene leggere sono cardiotossiche e la disfunzione ventricolare sinistra non si osserva nel mieloma multiplo senza amiloidosi né nell'amiloidosi AL senza infiltrazione miocardica, il che suggerisce che è necessaria l'infiltrazione amiloide del cuore prima che la tossicità sia clinicamente manifesta.

In una serie di esperimenti è stato dimostrato l'effetto a cascata tossico indotto dalle catene leggere nei pazienti con amiloidosi, inizialmente vi è una disfunzione lisosomiale, che porta ad una autofagia alterata, alla formazione di specie reattive dell'ossigeno, alla disfunzione cellulare, all'alterazione dell'omeostasi del calcio e in ultimo alla morte cellulare.

Si è evidenziato come le catene leggere possano avere un effetto significativo sulla reattività vascolare nelle arteriole coronariche che sommata allo stress ossidativo sono responsabili del danno cellulare presente nell'amiloidosi AL. [114-115]

1.4.3 Manifestazioni cliniche

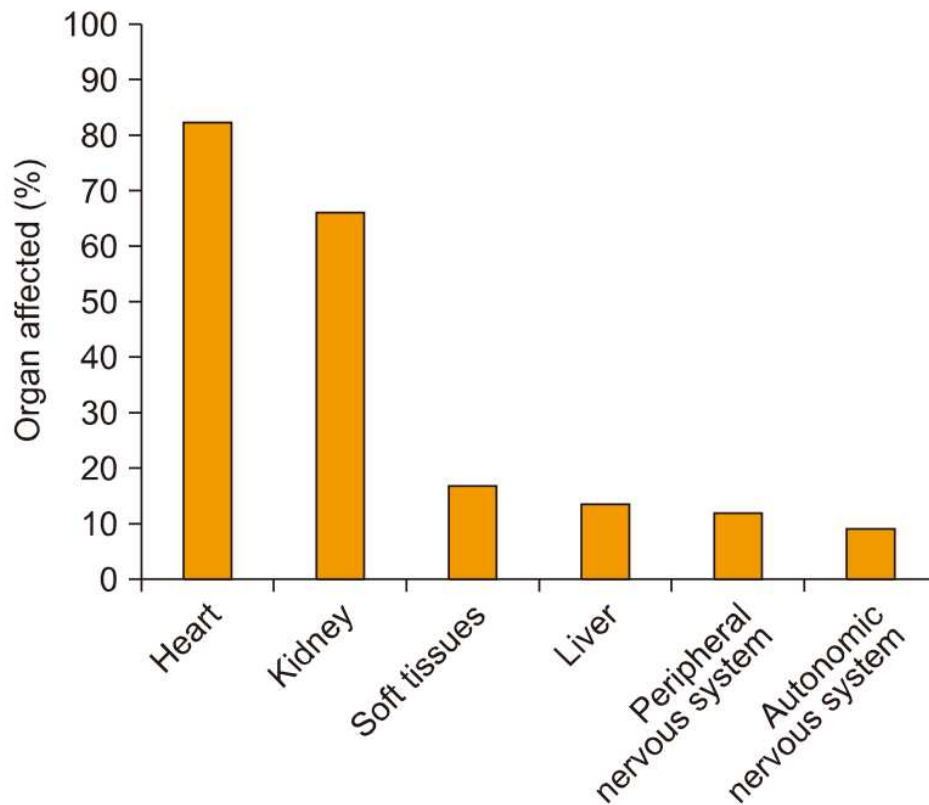


Tabella 5 *principali organi interessati in corso di amiloidosi AL sistemica.*

I sintomi dell'amiloidosi AL sono spesso vaghi, non specifici e possono creare confusione al medico, conducendolo a diagnosi errate.

I pazienti possono lamentare astenia, dispnea da sforzo, perdita di peso, ma una diagnosi accurata di amiloidosi solitamente non viene effettuata fino alla comparsa dei sintomi correlati al danno d'organo.

L'amiloidosi può coinvolgere diversi organi, i più frequentemente interessati sono: il cuore, il rene, l'apparato gastrointestinale, i tessuti molli e il sistema nervoso (ad eccezione del sistema nervoso centrale).

1.4.3.1 Manifestazioni cardiache

L'interessamento cardiaco è una delle manifestazioni più comuni della malattia, colpisce fino al 90% dei pazienti e il 50% circa presenta insufficienza cardiaca diastolica al momento della diagnosi, inoltre, la presenza di cardiomiopatia amiloide è un importante fattore di prognosi e rappresenta il 75% dei decessi (causati da insufficienza cardiaca o da aritmie). [116-118]

Il deposito di amiloide nel miocardio provoca un ispessimento delle pareti del ventricolo e degli atri, manifestandosi come una cardiomiopatia restrittiva, responsabile della dispnea, dell'astenia e dell'edema degli arti inferiori.

L'infiltrazione può anche causare disturbi della conduzione che si esprimono come aritmie ventricolari e sopraventricolari, sono possibili e riscontrabili anche gli altri sintomi dell'insufficienza cardiaca come l'ipotensione ortostatica, la sincope e l'ascite (quest'ultima può essere causata anche dall'ipoalbuminemia).

I depositi di amiloide a volte interessano le arterie coronarie e possono manifestarsi come malattia coronarica o infarto del miocardio, in circa il 10% degli individui è stata osservata la morte cardiaca improvvisa. [117-120]

1.4.3.2 Manifestazioni extracardiache

Il coinvolgimento renale è anch'esso molto frequente, viene riscontrato in circa i 2/3 dei pazienti al momento della diagnosi, se invece le manifestazioni renali sono inizialmente assenti non compaiono frequentemente neanche durante il follow-up.

La presentazione caratteristica comprende proteinuria importante, sindrome nefrosica e velocità glomerulare ridotta. [121-123]

La sindrome nefrosica può portare versamenti pleurici, ipotensione ortostatica, affaticamento, ascite, edema degli arti inferiori, questi ultimi

due sono multifattoriali e causati sia dall'insufficienza cardiaca che dall'ipoalbuminemia secondaria alla sindrome nefrosica. [120]

La diagnosi di amiloidosi renale si effettua con la dimostrazione della presenza di amiloide nel rene attraverso una biopsia renale o evidenziando all'istologia i depositi di amiloide in un altro tessuto con associata proteinuria $\geq 0,5$ g/die, prevalentemente composta da albumina. [124-125]

Anche il tratto gastrointestinale può essere coinvolto, spesso in maniera asintomatica, i sintomi, se presenti, possono essere: rallentamento del transito intestinale, diarrea, stitichezza, sanguinamento intestinale e malassorbimento. [109]

Le manifestazioni epatiche, osservate fino al 30% dei pazienti, consistono solitamente nell'epatomegalia e nell'aumento isolato dei livelli sierici di fosfatasi alcalina senza evidenza di insufficienza epatica. Il coinvolgimento della milza è molto frequente ma quasi costantemente asintomatico.

Il coinvolgimento dei nervi periferici, presente nel 20-34% dei pazienti con amiloidosi AL, è caratterizzato da polineuropatia sensitiva e motoria periferica, a lenta progressione e simile a quella diabetica. La neuropatia si può diffondere prossimalmente nel tempo e i pazienti possono lamentare dolore, bruciore, intorpidimento, formicolio o debolezza muscolare.

La neuropatia autonoma (isolata o non) è una complicanza particolarmente grave che si manifesta con gastroparesi, diarrea, costipazione, impotenza ed è spesso responsabile di grave ipotensione posturale. [126]

La macroglossia è altamente suggestiva per amiloidosi AL, si riscontra in meno del 10% dei pazienti, durante la valutazione della stessa vanno ricercate le rientranze dentali sul lato inferiore della lingua.

La porpora periorbitale si verifica in circa il 15% dei pazienti e si presenta come dei lividi intorno agli occhi. [126]

Altri reperti dei tessuti molli includono "il segno della spalla" (si osserva raramente, è causato dall'infiltrazione di amiloide nel muscolo scheletrico e si manifesta come una pseudo-ipertrofia), claudicatio, artropatia (solitamente una poliartropatia progressiva bilaterale e simmetrica che

coinvolge dita, polsi, spalle e ginocchia), ispessimento cutaneo e secchezza delle fauci. [109]

Infine alcuni pazienti con amiloidosi AL possono sviluppare un deficit del fattore X, si stima che si verifichi dall'8% al 14% dei pazienti, determinando un aumentato rischio di emorragia anche severa, difficile da trattare e pericolosa per la vita. I trattamenti convenzionali con plasma fresco congelato, vitamina K e infusione di piastrine e plasmateresi si sono rivelati poco efficaci. [127]

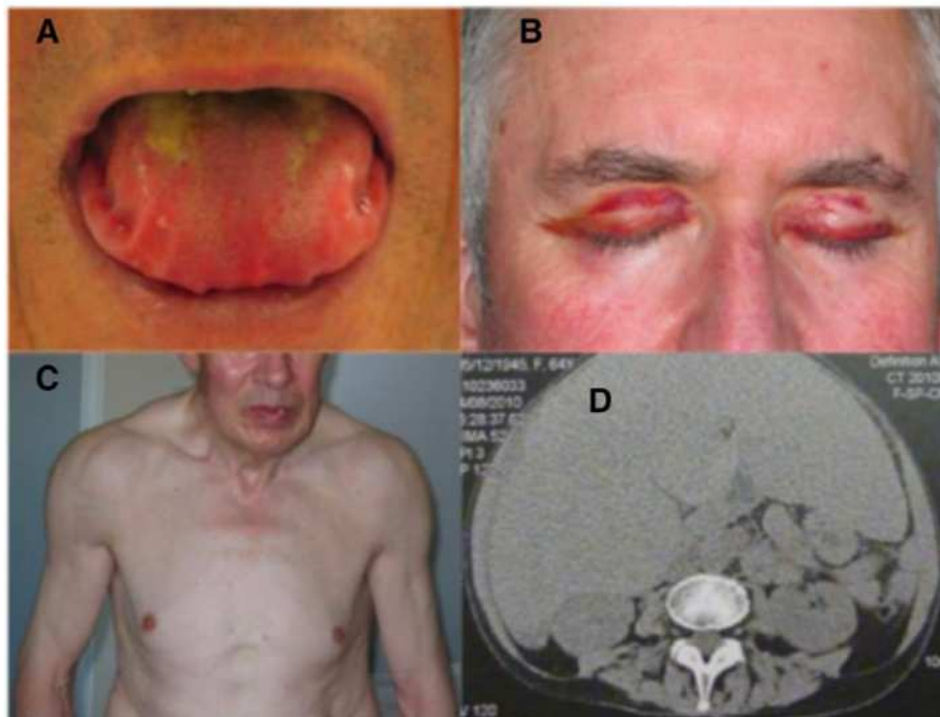


Figura 10 *^a macroglossia con rientranze dentali; ^b porpora periorbitale, ^c aspetto pseudoatletico secondario a infiltrazione muscolare diffusa, ^d epatomegalia.*

1.4.3.3 Amiloidosi AL localizzata

In alcuni pazienti l'amiloidosi AL è un fenomeno localizzato, correlato alla deposizione di catene leggere monoclonali in prossimità della loro sintesi da parte di un clone focale di plasmacellule. La vescica, le vie urinarie, il sistema tracheobronchiale e il polmone, la laringe, il globo oculare e la cute sono i principali organi coinvolti. [128-130]

1.4.4 Indagini diagnostiche

1.4.4.1 Elettrocardiogramma

L'amiloidosi AL determina infiltrazione miocardica con ispessimento della parete ventricolare, questa condizione all'ECG si manifesta con bassi voltaggi del QRS, che tendono a diminuire con il progredire della malattia. I Bassi voltaggi (QRS delle derivazioni agli arti <5mm) si riscontrano in un'alta percentuale di pazienti e sono spesso associati alla deviazione estrema dell'asse sinistro o destro. [131]

L'onda P è spesso anormale nella morfologia ed è prolungata, questo a causa dell'infiltrazione di amiloide nell'atrio che ne rallenta la conduzione.

L'ECG con basso voltaggio del QRS spesso precede l'insufficienza cardiaca, può presentarsi prima che l'aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro sia evidente all' ecocardiogramma.

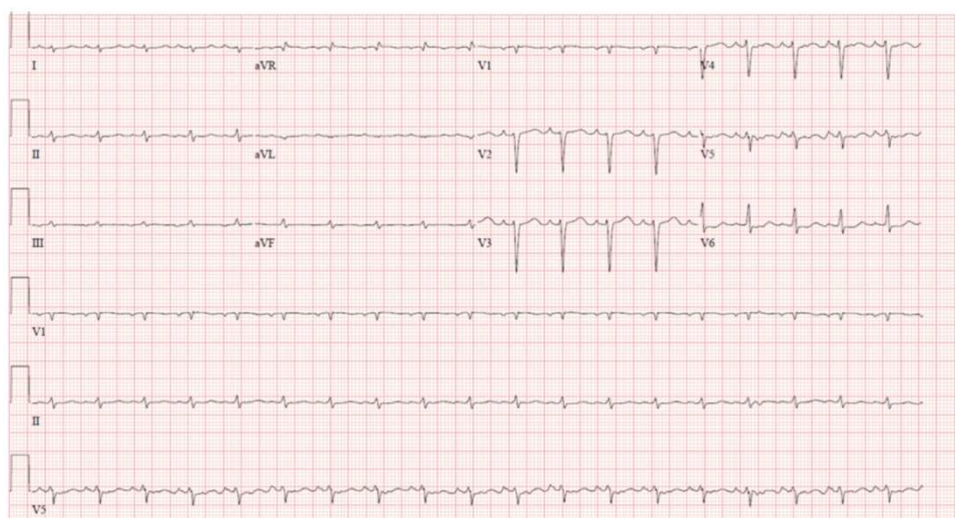


Figura 11 elettrocardiogramma di un paziente con amiloidosi AL che mostra un voltaggio del QRS basso e scarsa progressione dell'onda R nelle precordiali.

1.4.4.2 Ecocardiogramma

Le principali anomalie riscontrabili nell'amiloidosi AL sono: l'aumento dello spessore della parete ventricolare, l'aumento del volume atriale, la disfunzione diastolica con pattern restrittivo, la deformazione del

ventricolo destro con conservazione dell'apice e la presenza di un piccolo versamento pericardico. [132]

La parete del ventricolo sinistro può essere più ecogena rispetto alla vera ipertrofia per la presenza dei depositi di amiloide.

Lo spessore della parete è frequentemente ≥ 15 mm, questo permette di differenziarla dalla cardiopatia ipertensiva che solitamente non presenta pareti così spesse, a meno che l'ipertensione non sia grave e di lunga durata. La discrepanza tra aumento di massa ventricolare sinistra all'ecocardiogramma e il basso voltaggio all'ECG dovrebbero aumentare il sospetto di amiloidosi cardiaca. [38,53]

Il coinvolgimento cardiaco da amiloidosi AL, inizialmente determina la compromissione del rilassamento ventricolare, poi tende a progredire fino a causare la tipica cardiomiopatia restrittiva della malattia avanzata, interessando in maniera analoga entrambi i ventricoli.

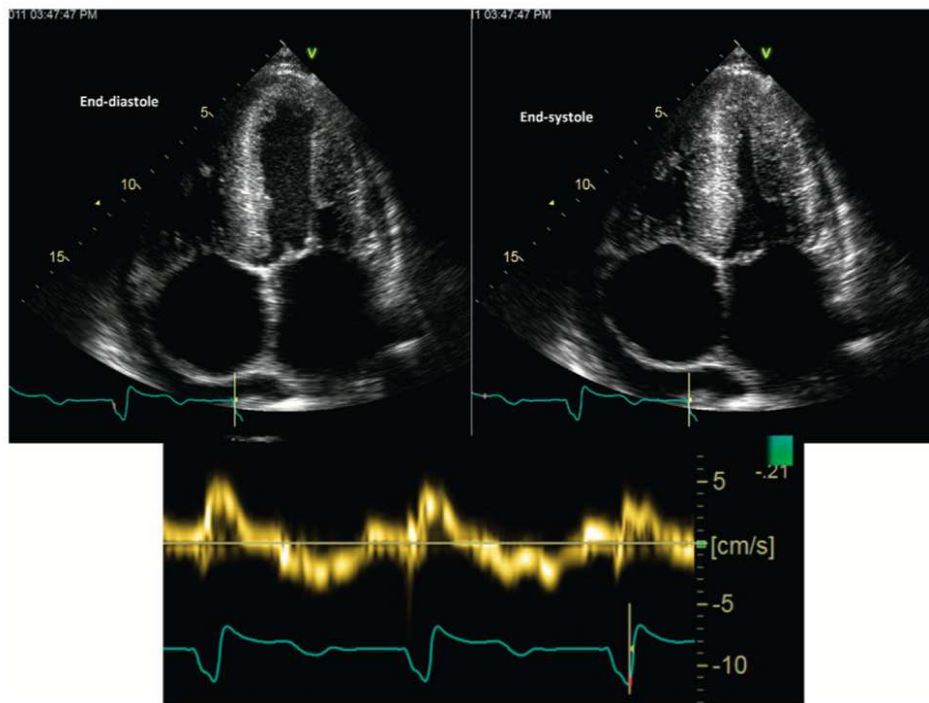


Figura 12 nelle due immagini superiori è possibile osservare le pareti del ventricolo sinistro moderatamente ispessite con ingrandimento di entrambi gli atri. La terza immagine (in basso) è la registrazione doppler del tessuto settale che mostra una riduzione della velocità longitudinale sistolica e diastolica.

Il longitudinal strain all'apice è quasi normale, mentre presenta una marcata compromissione alla base, (questo aspetto può essere presente già

all'inizio della malattia), la disfunzione contrattile longitudinale può essere grave anche quando la frazione di eiezione ventricolare sinistra è conservata.

Altri risultati all'ecocardiografia includono ispessimento delle valvole e dell'endocardio, raramente però vi è un rigurgito valvolare significativo o una stenosi. [133-134]

In generale non è possibile differenziare AL-CA da ATTR-CA con l'ecocardiografia, in genere però i pazienti con AL-CA tendono ad essere più restrittivi, mentre quelli con ATTR-CA tendono ad avere uno spessore maggiore della parete del ventricolo sinistro. [52]

1.4.4.3 Risonanza magnetica cardiaca

Molte delle informazioni strutturali derivate dalla risonanza magnetica cardiaca sono simili a quelle ottenute mediante ecocardiografia, ma la capacità di indagare la composizione dei tessuti con agenti di contrasto a base di gadolinio ha portato ad un aumento del suo utilizzo (il gadolinio è un agente extracellulare e non penetra nei cardiomiociti intatti).

In alcuni casi di cardiomiopatia amiloidotica vi è un pattern caratteristico dove si evidenzia un potenziamento tardivo del segnale subendocardico non coronarico, tuttavia LGE può essere anche diffuso e trasmurale o più localizzato e irregolare.

La mappatura T1 è una nuova tecnica di risonanza magnetica in cui viene misurato il segnale del miocardio prima (T1 nativo) e/o dopo la somministrazione di contrasto. La cardiomiopatia amiloidotica aumenta sostanzialmente il T1 nativo con valori più alti nell'AL-CA rispetto alla ATTR-CA, mentre per quanto riguarda la misura del volume extracellulare è maggiore in ATTR-CA che in AL-CA.

Il T1 nativo non richiede la somministrazione di contrasto e quindi può essere utilizzato anche nei pazienti con insufficienza renale.

La mappatura T1 nativa combinata alle misure del volume extracellulare possono delineare tre aspetti della CA: il carico amiloide e l'infiltrazione (tramite la misura del volume extracellulare), l'edema (tramite il T1

nativo) e la risposta dei cardiomiociti (tramite la misura del volume intracellulare). [62,65,135-140]

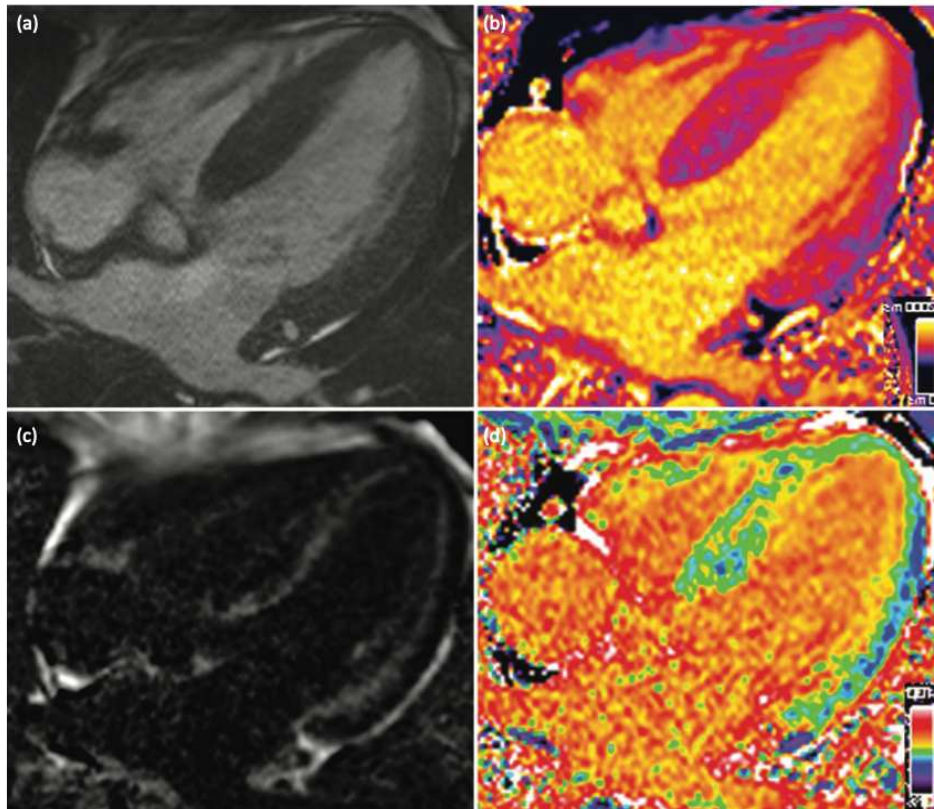


Figura 13 immagini di risonanza magnetica cardiaca in un paziente affetto da amiloidosi AL. *a* immagine a quattro camere, *b* mappatura T1 nativa, *c* LGE subendocardico, *d* mappatura del volume extracellulare.

1.4.4.4 Scintigrafia

Solitamente nell'ATTR-CA c'è una marcata captazione di tracciante osseo, mentre nell'AL-CA l'assorbimento è minimo o assente, pertanto la scintigrafia nell'amiloidosi AL non ha alcun valore.

In pazienti con MGUS può essere utile eseguire una scintigrafia per differenziare le due forme di amiloidosi, infatti, in tali pazienti il medico potrebbe erroneamente presumere la presenza di una AL-CA. [31]

1.4.4.5 Biopsia

L'accuratezza diagnostica di una biopsia extracardiaca dipende dal tipo di amiloidosi e dal tessuto esaminato, in generale la sensibilità è maggiore in AL rispetto all'ATTRv, mentre è ancora minore nell'ATTRwt.

Nell'AL-CA la sensibilità di una biopsia del cuscinetto adiposo è maggiore del 70% ed è associata al carico amiloide di tutto il corpo.

Per la diagnosi definitiva nei pazienti con evidenza di gammopatia monoclonale, sospetti di avere un'amiloidosi AL cardiaca, è fondamentale eseguire una biopsia che mostri i depositi di amiloide, può essere effettuata nel grasso addominale, nel cuore o in un altro organo coinvolto.

La biopsia viene colorata con il rosso Congo il quale si lega alle fibrille amiloidi e se osservata sotto luce polarizzata, rivela la caratteristica birifrangenza verde mela.

Attualmente il gold standard è la valutazione proteomica dei depositi di amiloide mediante spettrometria di massa, questa tecnica consente di determinare le componenti precise dei depositi di amiloide con un risultato altamente specifico e sensibile. [141-143]

1.4.4.6 Esami di laboratorio

La proteinuria nel range nefrosico è una manifestazione caratteristica dell'amiloidosi AL e richiede sempre un approfondimento. Livelli elevati di proteine nelle urine possono essere riscontrati con valori superiori a 10g/die, determinando così il calo progressivo dei livelli sierici di albumina.

Gli esami di laboratorio da eseguire in caso di sospetto di amiloidosi AL sono: il dosaggio delle catene leggere libere, l'elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie e l'immunofissazione di siero e urine.

Questi esami compaiono positivi nella maggior parte dei pazienti con amiloidosi AL, ma non permettono la conferma della diagnosi, sebbene possano essere utili per valutare la risposta; come detto in precedenza è

l'esame istologico che consente di ottenere una diagnosi accurata di amiloidosi. [109,118]

È importante valutare il grado di disfunzione cardiaca anche attraverso esami di laboratorio, questo è possibile tramite il dosaggio del NT pro-BNP e di troponina cardiaca.

NT pro-BNP tende ad avere livelli molto elevati in corso di amiloidosi cardiaca e possiede una sensibilità elevata per individuare l'interessamento cardiaco, anche la troponina cardiaca tende ad avere livelli cronicamente elevati, rivelandosi utile per valutare la risposta cardiaca al trattamento.

I valori di troponina T, NT pro-BNP e catene leggere libere hanno dimostrato di essere utili nel determinare la prognosi dei pazienti con amiloidosi AL di nuova diagnosi, la Mayo Clinic ha sviluppato un sistema di stadiazione che incorpora tutti e tre questi biomarcatori, ma la stima della sopravvivenza ottenuta fa riferimento a regimi terapeutici precedenti, pertanto questo sistema di stadiazione nei pazienti trattati con i nuovi farmaci potrebbe non essere utile. [111,144-145]

1.4.5 Terapia

1.4.5.1 Terapia medica

La terapia medica dell'amiloidosi cardiaca AL è duplice, la prima è mirata al trattamento dell'insufficienza cardiaca, la seconda, attraverso il trattamento chemioterapico, è mirata alla discrasia plasmacellulare amiloidogenica.

1.4.5.1.1 Terapia dell'insufficienza cardiaca

I diuretici sono il cardine della terapia dell'insufficienza cardiaca, mentre gli ACE inibitori e i sartani sono scarsamente tollerati perché causano ipotensione.

Anche i beta-bloccanti possono aggravare l'ipotensione e per questo motivo non vengono utilizzati, in caso di fibrillazione atriale a risposta ventricolare rapida possono essere presi in considerazione, ma devono essere usati con cautela.

I calcio antagonisti non hanno alcun ruolo in questi pazienti e se utilizzati spesso peggiorano l'insufficienza cardiaca congestizia, mentre la digossina non sembra offrire alcun beneficio all'insufficienza cardiaca da amiloide e può rivelarsi tossica anche a livelli terapeutici. [146]

Solitamente si tende a favorire la combinazione tra diuretico dell'ansa (spesso la torasemide) con lo spironolattone.

Nella cardiomiopatia amiloidotica sembra esserci una maggior incidenza di aritmie atriali rispetto all'incidenza delle stesse in altre malattie cardiache, ciò è determinato dall'infiltrazione di amiloide nell'atrio.

I tentavi di ablazione delle aritmie possono essere difficili a causa della natura multifocale della patologia e soggetti ad un tasso di recidiva elevato. [147]

Se si utilizzano agenti antiaritmici, la scelta dovrebbe preferire quelli con effetti inotropi e cronotropi negativi, generalmente l'amiodarone è abbastanza efficace e ben tollerato.

L'anticoagulazione deve essere somministrata per qualsiasi aritmia atriale, si possono utilizzare sia gli anticoagulanti orali diretti (non antagonisti della vitamina K) che il warfarin.

Le aritmie ventricolari non sostenute sono rare nell'amiloidosi AL e la morte improvvisa è più comunemente legata ad una bradicardia estrema o causata dall'attività elettrica senza polso, quest'ultima è più comune nei pazienti con grave cardiomiopatia amiloide. [148]

In questi pazienti non è stato riscontrato nessun beneficio nell'uso del defibrillatore impiantabile e ci sono poche prove che la sopravvivenza a lungo termine ne sia influenzata. [149-150]

1.4.5.1.2 Terapia chemioterapica

L'obiettivo della terapia chemioterapica è quello di eliminare le plasmacellule clonali, ma è importante in questi pazienti fornire anche una

terapia di supporto ottimale per affrontare e controllare gli effetti collaterali.

Per la terapia i farmaci utilizzabili sono gli steroidi, il melfalan ad alte dosi, gli inibitori del proteosoma e gli agenti immunomodulatori. [151]

I tentativi iniziali di trattare l'amiloidosi AL con melfalan orale e prednisone hanno mostrato un modesto beneficio in termini di sopravvivenza tra i pazienti senza coinvolgimento cardiaco e non hanno mostrato alcun beneficio nell'AL-CA. [152]

La chemioterapia con melfalan ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe ha avuto un impatto positivo sui pazienti che hanno raggiunto una remissione ematologica completa, registrando un miglioramento della sopravvivenza rispetto a quelli che non l'hanno raggiunta. [153]

I pazienti con interessamento cardiaco avanzato non possono però tollerare la chemioterapia ad alte dosi per il trapianto autologo di cellule staminali, pertanto i criteri per la selezione dei pazienti candidabili sono diventati molto restrittivi. [154-155]

Il bortezomib (inibitore del proteosoma) ha migliorato la prognosi dei pazienti con amiloidosi cardiaca da catene leggere, è relativamente ben tollerato anche in presenza di cardiomiopatia amiloide ed è solitamente associato a desametasone e ciclofosfamide a basse dosi. [156-157]

La lenalidomide (un agente immunomodulatore) quando utilizzata in terapia, può provocare un aumento paradossale del BNP o del NT pro-BNP nonostante l'evidenza di un miglioramento ematologico, il meccanismo alla base è però sconosciuto. [158-159]

La risposta ematologica e il grado di coinvolgimento cardiaco sono i fattori decisivi per quanto riguarda la sopravvivenza globale nell'amiloidosi AL sistemica.

La risposta ematologica alla terapia è misurata in termini di riduzione o eliminazione delle plasmacellule clonali che producono la catena leggera colpevole, i pazienti che ottengono una risposta completa o una risposta parziale molto buona vivono più a lungo di quelli che non la ottengono.

1.4.5.2 Trapianto cardiaco

L'AL-CA era precedentemente considerata una controindicazione al trapianto di cuore ortotopico per le preoccupazioni relative al coinvolgimento amiloide di altri organi e al rischio di recidiva dell'organo trapiantato. [160]

Tuttavia lo sviluppo di terapie multiple, inclusi la chemioterapia ad alte dosi e il trapianto autologo di cellule staminali, hanno reso possibile il controllo a lungo termine della discrasia plasmacellulare.

Di conseguenza, in pazienti selezionati, il trapianto di cuore (eseguito in centri esperti con collaborazioni multidisciplinari) seguito dal trapianto di cellule staminali o associato a terapie chemioterapiche ha riportato esiti paragonabili ai trapianti effettuati in soggetti con altre cardiomiopatie restrittive. [161-164]

I pazienti in cui si dovrebbe prendere in considerazione il trapianto cardiaco sono quelli con amiloidosi cardiaca grave, limitata al cuore e nei quali la chemioterapia è considerata troppo tossica per essere tollerata.

La sopravvivenza a 1 anno post trapianto cardiaco ortotopico, in un'analisi di dati UNOS per CA (dove erano inclusi sia AL-CA che ATTR-CA) dal 2010 al 2012, è stata dell'81,6%, di conseguenza le attuali linee guida supportano la considerazione di pazienti selezionati con AL o ATTR-CA per il trapianto. [165]

2. GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE CON AMILOIDOSI CARDIACA TRAMITE SERVIZIO DI PRESA IN CARICO: RISULTATI A LUNGO TERMINE

Secondo l'American Heart Association, le cardiomiopatie sono definite come un gruppo eterogeneo di malattie del miocardio associate a disfunzioni meccaniche e/o elettriche del cuore, le cause sono spesso molteplici e un ruolo fondamentale è svolto dalla genetica. Le cardiomiopatie possono interessare selettivamente il cuore o essere parte di disturbi sistemici generalizzati. [166]

Esistono molti sottotipi diversi di cardiomiopatie: le dilatative non ischemiche, le ipertrofiche, le restrittive, le aritmogene, le infiammatorie e le non classificate, che insieme rappresentano più di 500 diagnosi ogni 100 000 pazienti, queste stime tendono ad essere molto prudenti perché vengono inclusi solo pazienti che soddisfano tutti i criteri di imaging e genetici. [167]

In questo studio si è presa in considerazione la cardiomiopatia amiloide, essa è una cardiomiopatia restrittiva che, come già detto nella parte introduttiva, può essere causata da nove differenti proteine che si accumulano nel cuore, ma le forme più frequenti (circa il 98% dei casi che oggi vengono diagnosticati) derivano dalla deposizione di immunoglobuline monoclonali (AL) o dalla deposizione di transtiretina (ATTR), sono queste le due forme presenti nello studio. [14-17]

L'utilizzo dell'elettrofisiologia e dell'imaging cardiaco è importante per la diagnosi di queste cardiomiopatie, in particolare l'ecocardiografia, la risonanza magnetica cardiaca, la TC cardiaca, la scintigrafia, la mappatura cardiaca e la biopsia endomiocardica sono fondamentali per arrivare ad una diagnosi chiara e definitiva.

Un altro aiuto importante è dato dall'epidemiologia genetica anche se il suo operato è fortemente condizionato dalla natura delle patologie infatti, esse possono avere una penetranza variabile (anche all'interno delle

singole famiglie con la stessa mutazione) ed un'espressione incompleta e correlata all'età.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di valutare nei pazienti con cardiomiopatia amiloide (dopo la loro presa in carico):

- La prognosi a lungo termine;
- La presenza di predittori di rischio per la morte cardiovascolare;
- La presenza di predittori di rischio per l'ospedalizzazione.

4. MATERIALI E METODI

4.1 CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di inclusione dello studio prevedono:

- Età ≥ 18 ;
- Consenso informato scritto;
- Diagnosi di cardiomiopatia amiloide secondo le attuali linee guida.

4.2 CRITERI DI ESCLUSIONE

I criteri di esclusione dello studio prevedono:

- Aspettativa di vita ≤ 1 anno;
- Impossibilità di esprimere il consenso informato per partecipare allo studio.

Al momento dell'arruolamento ogni paziente è stato informato sullo scopo dello studio e sulle indagini necessarie, i pazienti reclutati hanno ricevuto anche un modulo informativo. Tutti i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione e di esclusione sono stati arruolati nello studio.

4.3 COORTE DELLO STUDIO

In questo studio sono stati arruolati 58 pazienti, tutti seguiti dall'ambulatorio cardiomiopatie della Clinica di Cardiologia e Aritmologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, in un periodo compreso tra il 2019 e il 2022.

I criteri di inclusione e i criteri di esclusione dello studio sono stati già illustrati, tutti i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati arruolati, questo previa autorizzazione tramite consenso informato scritto.

4.4 RACCOLTA DEI DATI

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati seguiti dall'ambulatorio cardiomiopatie, in tutti i pazienti sono stati effettuati i seguenti esami:

- Valutazione clinica cardiologica;
- Elettrocardiogramma a 12 derivazioni;
- Ecocardiografia transtoracica.

Se raccomandato dalle linee guida vigenti, sono stati effettuati ulteriori esami: la valutazione elettrofisiologica (comprensiva di mappatura e biopsia endomiocardica) è stata eseguita dalla Clinica di Cardiologia ed Aritmologia, l'imaging avanzato è stato eseguito dalla Clinica di Radiologia, la consulenza genetica dall'Ambulatorio di Genetica Medica e i test genetici dalla Medicina Legale.

Tutti i dati sono stati utilizzati esclusivamente ai fini della ricerca scientifica e salvati su un sito web dedicato in accordo con le normative vigenti.

Anamnesi, trattamento e valutazione cardiologica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica secondo la pratica attuale; l'anamnesi, i fattori di rischio e le comorbidity sono state raccolte ad ogni visita.

Insieme all'ECG a 12 derivazioni, alla valutazione clinica e all'ecocardiografia transtoracica, ad ogni visita si è eseguita la misurazione della pressione sanguigna, la misurazione della frequenza cardiaca e della saturazione dell'ossigeno.

I principali esami ematochimici richiesti comprendevano: l'emocromo, il dosaggio della creatinemia, il dosaggio dei principali elettroliti plasmatici (sodio e potassio), NT pro-BNP o il BNP, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, i trigliceridi, la troponina, l'emoglobina glicata e il dosaggio della proteina legante il retinolo (RBP-4).

Durante il follow-up sono state raccolte anche le informazioni relative ai ricoveri e alle ospedalizzazioni dei pazienti, classificandoli in base alla loro natura in cardiovascolari pianificate, cardiovascolari non pianificate e non cardiovascolari.

Ecocardiografia

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti da cardiologi esperti (dell'ambulatorio cardiomiopatie) con una buona riproducibilità intra-operatore (2,4%) e inter-operatore (3,2%). Per tutti gli esami ecocardiografici è stata utilizzata una sonda ecografica monoplanare da 5 MHz, le immagini sono state ottenute con il paziente supino o in decubito laterale sinistro e analizzate in seguito, utilizzando un software off-line dedicato.

Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) ha un ruolo importante in molte cardiomiopatie, è in grado non solo di quantificare i volumi, le masse e le funzioni biventricolari, ma anche di fornire informazioni sulla presenza di anomalie strutturali come l'infiltrazione del miocardio da parte del grasso, l'edema miocardico e la fibrosi, che altrimenti potrebbero non essere riconosciuti.

In particolare, l'imaging con la valutazione del LGE permette di rilevare la fibrosi cardiaca sostitutiva che ha un ruolo essenziale nella diagnosi e nella determinazione della prognosi.

Sono stati utilizzati i seguenti scanner e software di post-elaborazione:

- Scanner RM da 1,5 T (Achieva, Philips Medical Systems, Paesi Bassi) e software Philips Medical System (Philips Medical Systems, Paesi Bassi);
- Scanner 1.5 T RM (SIGNA, GE Healthcare, Stati Uniti) e software Advanced Visualization AW 3.4 (GE Healthcare, Stati Uniti);
- Scanner PET/RM 3.0 T (SIGNA, GE Healthcare, Stati Uniti) e software ViosWorks (SIGNA, GE Healthcare, Stati Uniti).

Tomografia computerizzata cardiaca (TCC)

La tomografia computerizzata cardiaca è emersa nell'ultimo decennio come un nuovo strumento non invasivo per la valutazione dell'aterosclerosi coronarica ed ha assunto un ruolo sempre più importante nei pazienti con sospetta malattia coronarica, la tecnologia Dual Energy permette anche di estendere l'uso della TCC alla valutazione cardiaca non coronarica.

L'uso della TCC ha permesso di valutare eventuali stenosi coronariche, quantificare i volumi, le masse e la funzione biventricolare, mentre l'utilizzo della tecnica Dual Energy ha permesso di valutare anche la fibrosi cardiaca.

Sono stati utilizzati i seguenti scanner e software di post-elaborazione:

- Scanner TC 192x2 Dual-SourceDual-Energy (SOMATOM Force, Siemens Healthcare GmbH, Germania) e software syngo.via VB40 (Siemens Healthcare GmbH, Germania)

Test genetici

È stata proposta una consulenza genetica e un'analisi genetica molecolare a tutti i pazienti sospetti di avere una cardiomiopatia amiloidotica

ereditaria, l'analisi genetica è stata effettivamente eseguita solo nei pazienti che hanno dato uno specifico consenso scritto per l'esame.

Per identificare le potenziali varianti è stato utilizzato il sequenziamento di nuova generazione (sistema Ion Torrent S5) e tutte le varianti sono state classificate secondo il metodo raccomandato dall'American College of Medical Genetics and Genomics.

4.5 ENDPOINT

Endpoint primari:

- Stimare i predittori indipendenti di morte per cause cardiovascolari.

Endpoint secondari:

- Stimare i predittori indipendenti di ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

I dati sulla sopravvivenza del paziente e le cause di morte sono stati valutati consultando le cartelle cliniche e i risultati delle autopsie (se eseguite) quando il decesso si è verificato in ambiente ospedaliero.

In caso di decesso extraospedaliero le informazioni sulle circostanze sono state fornite dai referti medici dei sanitari che hanno prestato il primo soccorso, dai certificati di decesso o dalle testimonianze dei familiari se disponibili.

I decessi sono stati classificati secondo il sistema Hinkle-Thaler modificato in tre gruppi predefiniti:

- Morte non improvvisa cardiovascolare;
- Morte improvvisa;
- Morte non cardiovascolare.

I ricoveri e gli eventi avversi sono stati valutati consultando i referti medici, le lettere di dimissione e i codici ICD-9.

4.6 ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative sono state verificate per la normalità mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili normalmente distribuite sono state descritte come media \pm la deviazione standard. Le variabili non distribuite normalmente sono state descritte come intervallo mediano e interquartile. L'ANOVA aggiustata per età e sesso è stata utilizzata per confrontare le variabili quantitative normalmente distribuite. Kruskal-Wallis ANOVA è stata utilizzata per confrontare variabili quantitative non distribuite normalmente. Le variabili categoriali sono state valutate utilizzando l'analisi X^2 e descritte come prevalenza assoluta o relativa. Le curve di sopravvivenza libere dagli endpoint dello studio sono state tracciate con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il test Log-rank. La relazione tra le variabili predittive e l'endpoint primario o secondario è stato valutato utilizzando l'analisi di regressione logistica invariabile e descritta utilizzando l'odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95%. Tutte le variabili continue sono state valutate per la co-linearità. I singoli predittori dell'endpoint primario sono stati testati attraverso una serie di modelli di regressione logistica multivariabile, includendo solo quelle variabili con $p < 0,01$ nei modelli univariabili. Un approccio di selezione graduale è stato applicato alle regressioni logistiche multivariabili.

5. RISULTATI

Sono stati arruolati 58 pazienti con diagnosi di amiloidosi cardiaca, di questi, 39 hanno una forma ATTRwt, 5 una forma ATTRv e 5 una forma AL. I restanti 9 sono pazienti con amiloidosi ATTR, ma non ancora differenziata in wild-type o mutata, questo perché i pazienti sono deceduti prima che ci sia stata la disponibilità di eseguire il test genetico o perché l'analisi genetica risulta ancora in corso.

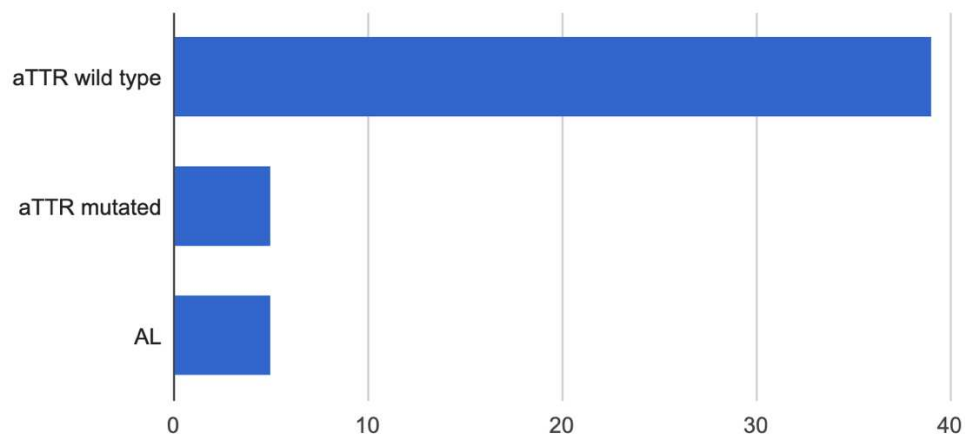


Tabella 6 numero di pazienti affetti da *ATTRwt*, *ATTRv* e *AL*.

Il genere maschile rappresenta il 75,9% del campione (44 pazienti), mentre il genere femminile rappresenta il 24,1% del campione (14 pazienti).

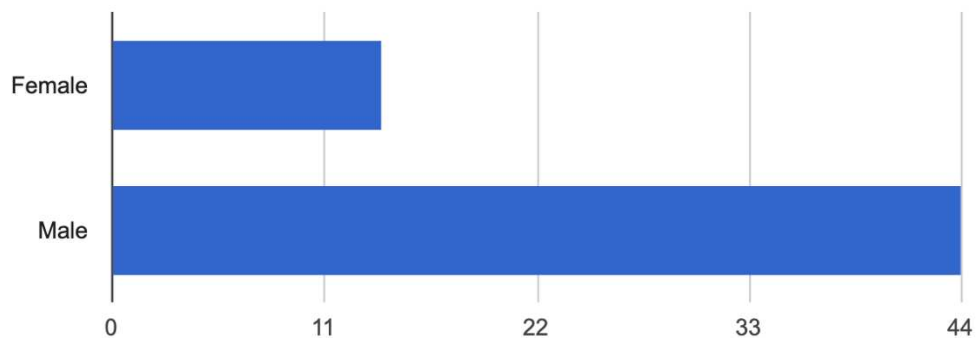


Tabella 7 numero di pazienti di genere femminile e maschile nello studio.

Nella popolazione in esame, i pazienti sono prevalentemente bianchi e caucasici, solamente una delle 58 persone arruolate è di origine africana.

Nel nostro campione l'età mediana di diagnosi è di 79,67 anni \pm 11,35 ed è stato riscontrato un BMI mediano di 25,40 Kg/m² \pm 3,34.

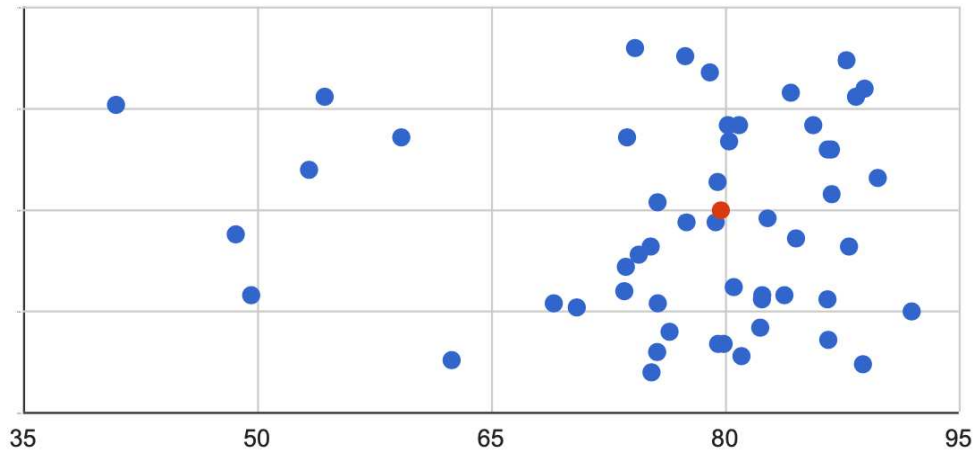


Tabella 8 grafico che mostra la distribuzione dell'età alla diagnosi.

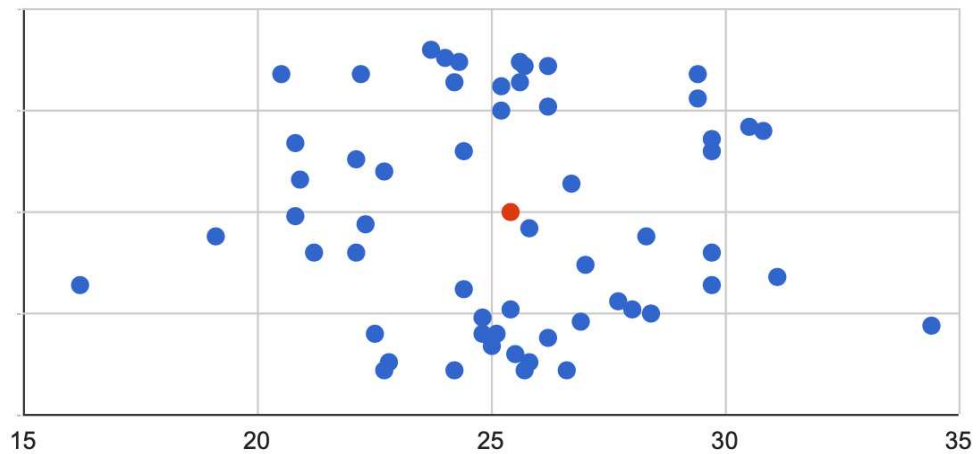


Tabella 9 grafico che mostra la distribuzione del BMI.

La popolazione è stata analizzata anche per i principali fattori di rischio cardiovascolare, per eventuali comorbidità e per altre patologie di interesse cardiaco. In 10 pazienti è stata rilevata una familiarità per cardiopatia ischemica, in 3 pazienti per la cardiomiopatia amiloide e in altri 3 pazienti è stata riscontrata una familiarità per morte cardiaca improvvisa.

Di seguito il grafico dei principali fattori di rischio e delle principali comorbidità.

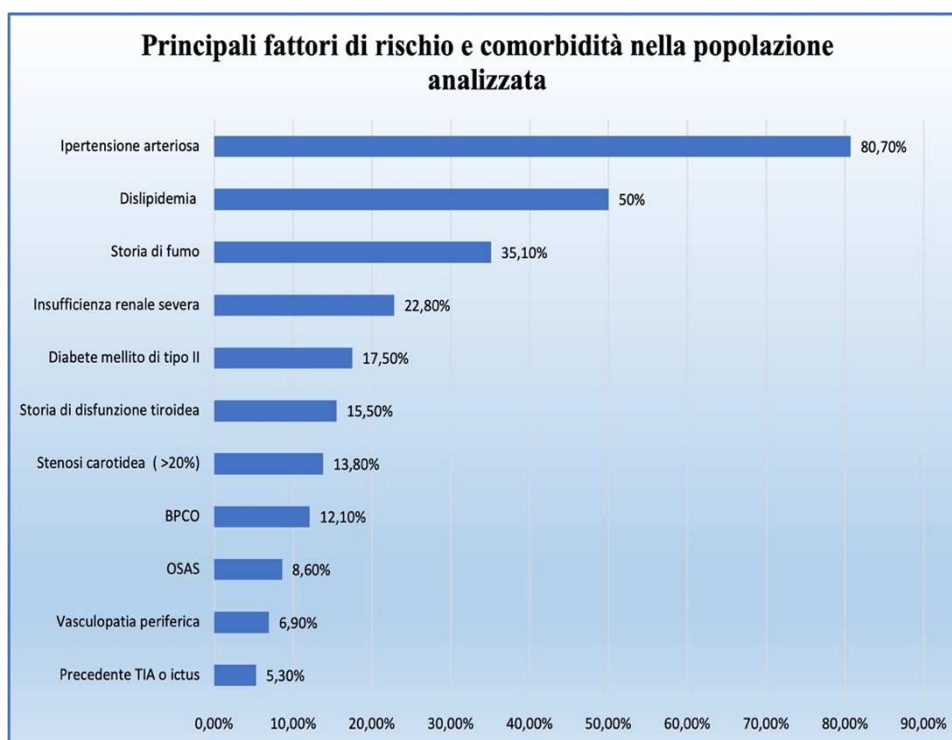


Tabella 10 *grafico che mostra la presenza dei principali fattori di rischio e delle principali comorbidità all'interno della popolazione dello studio.*

Nella popolazione esaminata, il 19% dei pazienti ha in anamnesi una malattia coronarica (11 pazienti), di questi, 3 pazienti hanno avuto un precedente infarto del miocardio.

L'analisi riporta una presenza del 69% (40 pazienti) di aritmie sopraventricolari nella storia clinica dei pazienti osservati, mentre la presenza di aritmie ventricolari è del 15,5% (9 pazienti). Le aritmie sopraventricolari riscontrate sono la fibrillazione atriale, l'ectopia sopraventricolare, il flutter tipico, il flutter atipico e la tachicardia atriale.

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, i tipi di aritmia riscontrati sono la tachicardia ventricolare, l'ectopia ventricolare e la fibrillazione ventricolare.

Alcuni pazienti hanno in anamnesi più tipi di aritmie, 13 pazienti sono portatori di un dispositivo cardiaco impiantabile, di questi, 6 hanno un pacemaker e 7 un ICD.

Di seguito i grafici che riportano la presenza dei vari tipi di aritmia.

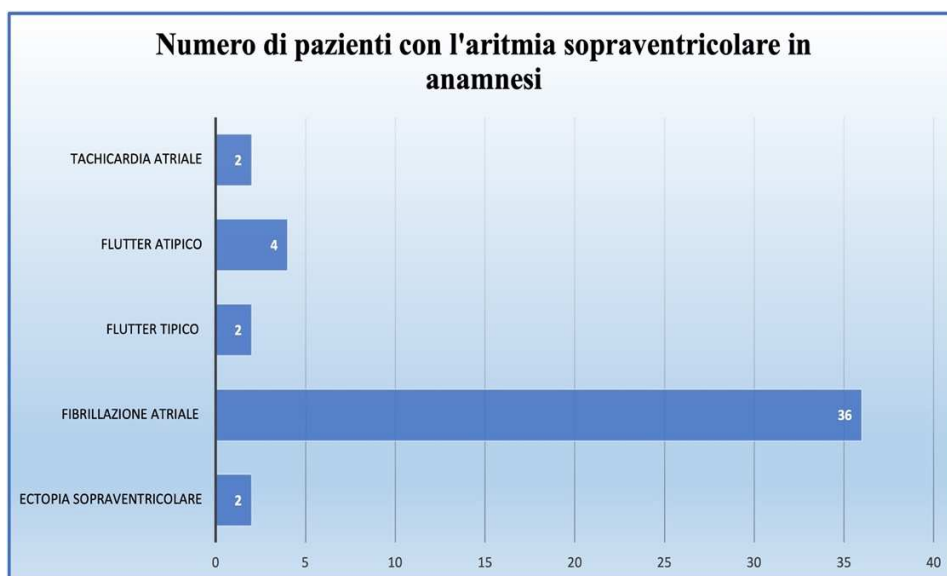


Tabella 11 numero di pazienti che hanno manifestato l'aritmia sopraventricolare.

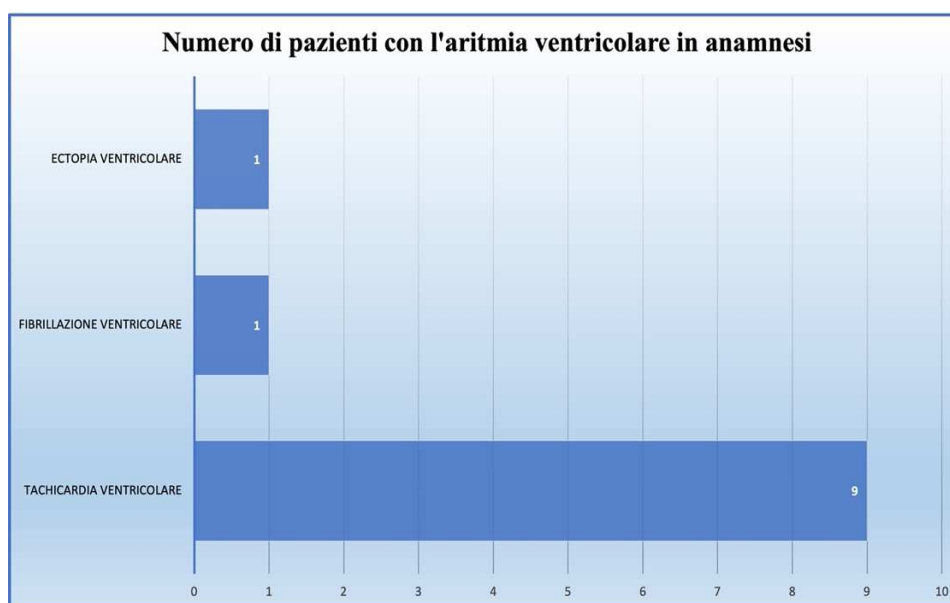


Tabella 12 numero di pazienti che hanno manifestato l'aritmia ventricolare.

Infine, nella popolazione in esame è stata riscontrata in anamnesi la presenza di sindrome del tunnel carpale in 24 pazienti.

Successivamente sono state valutate le ospedalizzazioni dei pazienti durante il follow-up ottenendo che in un arco temporale di 10 mesi circa il 50,6% dei pazienti ha effettuato almeno un'ospedalizzazione, mentre a 1 anno e 8 mesi circa il 70% dei pazienti era stato ospedalizzato almeno una

volta. Nel campione studiato la sopravvivenza a 1 anno e 4 mesi circa si attesta al 73,2 %. Di seguito vengono inserite le due curve di Kaplan-Meier, prima quella dell'ospedalizzazione, poi quella della sopravvivenza.

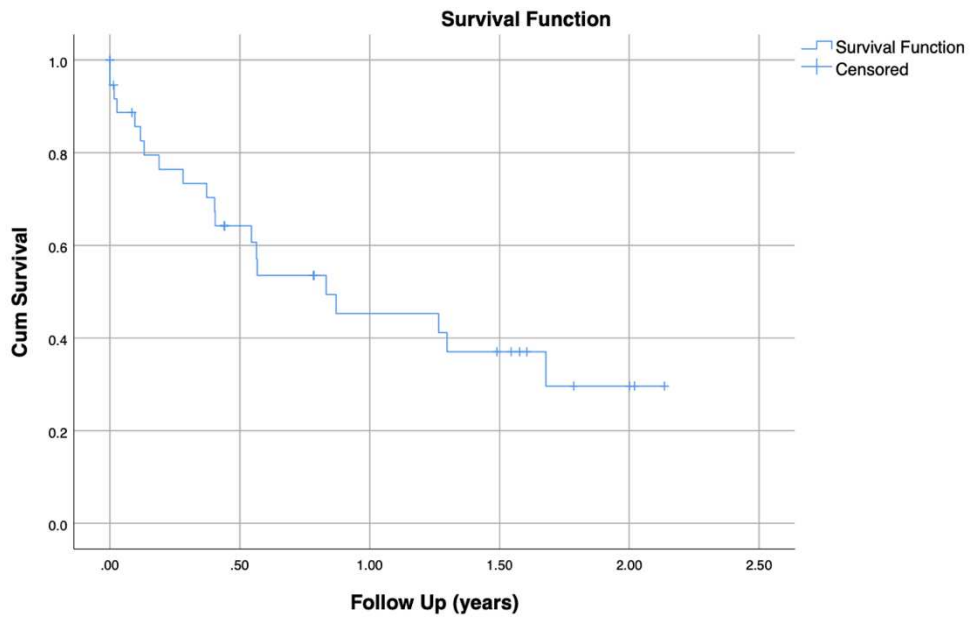


Tabella 13 curva di Kaplan-Meier per l'ospedalizzazione.

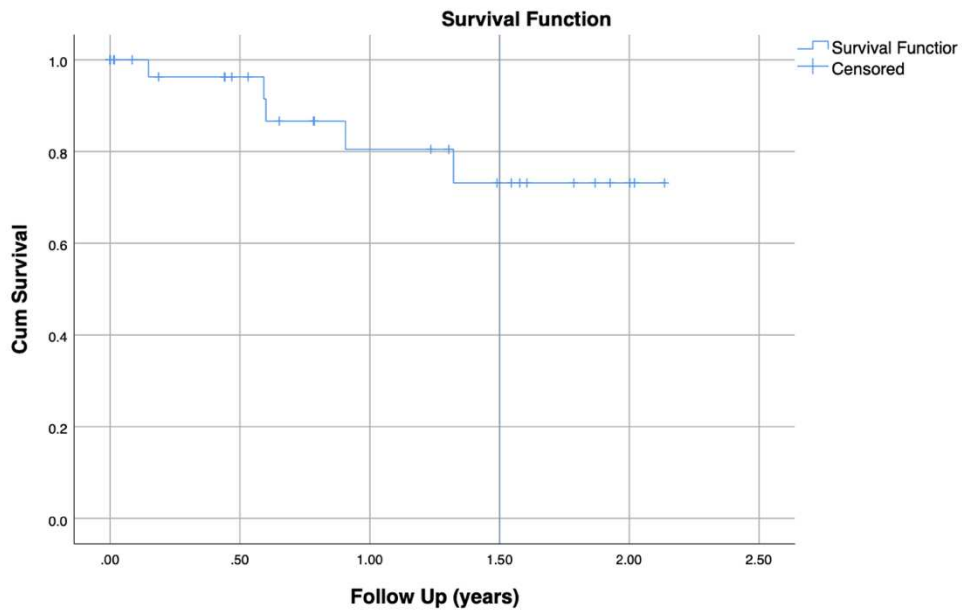


Tabella 14 curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza

Seguendo gli obiettivi prefissati, sono stati poi ricercati eventuali predittori di rischio sia per la morte cardiovascolare sia per le ospedalizzazioni, ottenendo così i risultati illustrati in tabella (vengono riportati solo quelli che da un punto di vista statistico risultano significativi, quindi con una p-value $\leq 0,05$).

Predittori di rischio per l'ospedalizzazione	p-value	HR (hazard ratio)
Ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG	0,007	10,71
NT pro-BNP (per un aumento di 100 ng/l)	0,034	100,1
Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (per un aumento dell'1% della FE)	0,048	0,96
Età all'arruolamento (per un anno in aggiunta)	0,05	0,96

Tabella 15 predittori ottenuti dopo l'analisi dei dati.

6. DISCUSSIONE

L'amiloidosi cardiaca, come già detto, può essere causata dalla deposizione di 9 proteine diverse, alcune di queste determinano forme molto rare (ad esempio la $\beta 2$ -microglobulina), mentre altre determinano forme molto più frequenti (AL e ATTR).

Nel campione analizzato le uniche forme presenti sono l'amiloidosi AL e l'amiloidosi ATTR (wild-type e mutata), infatti, non avendo un campione molto esteso, siamo riusciti ad intercettare solo le 2 cardiomiopatie amiloidi più frequenti, che, come riporta la letteratura, da sole rappresentano il 98% circa delle nuove diagnosi di amiloidosi cardiaca.

L'obiettivo prefissato era quello di trovare, nei pazienti con l'amiloidosi cardiaca, i predittori di rischio per la morte cardiovascolare e per

l'ospedalizzazione. Dall'analisi che è stata effettuata gli unici predittori (con una buona solidità statistica) ottenuti sono 4, tutti si riferiscono al rischio di ospedalizzazione e per la precisione, 2 di questi aumentano il rischio che il paziente venga ospedalizzato, mentre gli altri 2 ne determinano una diminuzione.

Il primo predittore riscontrato è "l'ipertrofia ventricolare sinistra" diagnosticata mediante l'ECG, utilizzando i criteri di Sokolow-Lyon (onda s in V1+ onda R in V5 o V6 ≥ 35 mm oppure onda R in aVL ≥ 11 mm). Questo predittore si è dimostrato in grado di aumentare il rischio di ospedalizzazione di circa 11 (10,71) volte, con una p-value di 0,007.

Solitamente il pattern elettrocardiografico caratteristico sia dell'amiloidosi AL che dell'ATTR è la riduzione dei voltaggi del QRS che risultano apparentemente in contrasto con l'aumento sproporzionato della parete ventricolare, questo pattern caratteristico però non è universalmente presente in tutti i pazienti con amiloidosi infatti, la letteratura riporta una presenza dei bassi voltaggi nel 46-60% dei pazienti con amiloidosi AL e del 25-40% nell'ATTR. [26]

Soprattutto nell'amiloidosi ATTR, nonostante si tratti di una malattia infiltrativa, in alcuni pazienti è possibile che l'aumento dello spessore della parete ventricolare sia correlato all'aumento dell'ampiezza del QRS. [38]

I dati ottenuti dall'analisi indicano che, se è presente un'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, i pazienti hanno un rischio maggiore di incorrere in un'ospedalizzazione e, vista l'elevata presenza di ipertensione arteriosa nel campione, un possibile ruolo nel determinare questa alterazione elettrocardiografica potrebbe essere svolto dalla malattia ipertensiva, perché sarebbe in grado non solo di determinare ipertrofia dei cardiomiociti (e quindi ipertrofia visibile all'ECG), ma anche capace di peggiorare ulteriormente la funzionalità cardiaca. Per questo motivo l'ipertensione arteriosa, agendo in sinergia con la cardiomiopatia amiloidotica, potrebbe rappresentare la spiegazione del risultato ottenuto dal nostro studio, infatti, la presenza di entrambe le condizioni sarebbe

causa di una maggiore instabilità clinica dei pazienti rendendoli, di conseguenza, più inclini all'ospedalizzazione.

Questo predittore, indirettamente, suggerisce un'ulteriore considerazione, quella di non dover trascurare l'ipotesi diagnostica di cardiomiopatia amiloidotica se non viene riscontrato il caratteristico pattern a basso voltaggio del QRS (come già detto, non presente in tutti i casi), perché porterebbe alla mancata diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica in molti pazienti, tra questi anche coloro che hanno un'ipertrofia all'ECG e che secondo il nostro studio tendono ad essere ospedalizzati più frequentemente.

Il secondo predittore di rischio per l'ospedalizzazione è NT pro-BNP e, attraverso l'analisi dei dati, si è osservato come un aumento di 100 ng/l di NT pro-BNP determini un rischio aumentato di ospedalizzazione di 100 volte, con una p-value di 0,034.

NT pro-BNP viene controllato in molte malattie cardiache e anche i pazienti del nostro campione lo hanno dosato durante il follow-up.

Lo stesso risultato non è stato ottenuto analizzando i dati relativi al BNP anche se quest'ultimo e NT pro-BNP vengono rilasciati in quantità equimolari con un rapporto 1:1.

Analizzando i dati relativi alla terapia, alcuni di questi pazienti assumevano un farmaco per lo scompenso cardiaco, l'entresto (sacubitril-valsartan), che è capace di inibire la funzionalità della neprilisina (un enzima in grado di degradare i peptidi natriuretici) determinando così un aumento dell'emivita del BNP e alterandone i valori circolanti.

Questo risultato permette di fare due considerazioni, la prima è che NT pro-BNP va dosato durante il follow-up nei pazienti con l'amiloidosi cardiaca perché si è rivelato un predittore per l'ospedalizzazione, la seconda è che, in caso di terapia con l'entresto, il dosaggio del BNP perde la sua importanza perché i suoi valori vengono inevitabilmente alterati dalla terapia.

Per ogni punto percentuale di aumento della frazione di eiezione (FE) si è osservata una diminuzione del rischio di ospedalizzazione del 4%, con una p-value di 0,048.

La frazione di eiezione viene calcolata dividendo la gittata sistolica per il volume telediastolico ed è un parametro che permette di valutare l'efficacia della funzione di pompa del cuore, rappresentando un buon indicatore della contrattilità miocardica.

Nell'introduzione è stato descritto come l'amiloidosi cardiaca non provoca, almeno nelle prime fasi, una riduzione sostanziale della FE e che tende a rimanere conservata fino agli stadi avanzati della malattia.

Nel momento in cui la FE comincia a decrescere, la malattia è già in uno stadio avanzato e il paziente tenderà sempre più a manifestare le complicanze della cardiomiopatia amiloide non sempre gestibili a livello ambulatoriale e quindi con un rischio maggiore di incorrere in un'ospedalizzazione.

L'ultimo predittore per l'ospedalizzazione riscontrato è "l'età al momento dell'arruolamento", in questo caso, per ogni anno di età in più al momento dell'arruolamento l'analisi ha dimostrato una diminuzione del 4% del rischio di ospedalizzazione, con una p-value di 0,05 (al limite della significatività).

Questo risultato potrebbe sembrare una contraddizione se non si tiene conto delle 2 differenti cardiomiopatie (e quindi anche eziologie) presenti nel campione, infatti, come specificato nei risultati, 5 pazienti arruolati nello studio hanno una diagnosi di cardiomiopatia da catene leggere che solitamente è causata da una patologia neoplastica e insorge ad un'età inferiore rispetto alla cardiomiopatia da transtiretina.

L'amiloidosi AL ha una prognosi peggiore rispetto all'amiloidosi ATTR, è più rapidamente progressiva e la terapia prevede l'utilizzo di farmaci chemioterapici con possibili effetti collaterali.

Per i motivi elencati sopra, questi pazienti vengono ospedalizzati più frequentemente, la frequenza è così elevata da influenzare l'intero campione e da determinare come predittore per l'ospedalizzazione l'età al momento della diagnosi, in quest'ottica avere un'età "giovane" significa essere affetti da amiloidosi AL e quindi avere un rischio maggiore di ospedalizzazione.

Nel paragrafo dei risultati sono state inserite due curve di Kaplan-Meier, la prima si riferisce all'ospedalizzazione, mostrando come dopo 10 mesi il 50,6% dei pazienti ha già manifestato l'evento ospedalizzazione, questa evidenza che la patologia è caratterizzata da un compenso emodinamico molto labile e che si perde facilmente. Per questo motivo i pazienti devono essere seguiti mediante un follow-up ristretto, seguiti da cardiologi esperti sulle cardiomiopatie e la terapia deve essere modulata continuamente ad ogni variazione delle condizioni cliniche. Proprio quest'ultimo punto permette un'ulteriore considerazione, infatti, al momento non è noto se la terapia usualmente utilizzata per lo scompenso possa essere effettivamente utile anche per questa categoria di pazienti, elemento ulteriore che potrebbe spiegare, almeno in parte, l'elevata ospedalizzazione che si registra. Nel nostro studio abbiamo provato a verificare se uno specifico trattamento era in grado di determinare la riduzione del tasso di ospedalizzazione, ma nessuno dei farmaci assunti dai pazienti si è dimostrato capace di diminuire tale rischio con una buona significatività statistica.

La seconda curva di Kaplan-Meier si riferisce alla sopravvivenza dei pazienti, a 1 anno e 4 mesi la sopravvivenza si attesta al 73,4%, dimostrando di essere una patologia progressiva che comporta un alto tasso di decessi durante il follow-up. Ciò potrebbe non essere correlato solamente alla prognosi della malattia, ma conseguente anche ad una diagnosi tardiva della stessa, quando lo stadio era già avanzato, determinando così un ritardo nella somministrazione del trattamento.

Ad oggi, in Italia, è disponibile solo un farmaco (il tafamidis) che ha come indicazione la cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina, questo è in grado di arrestare solo la progressione della malattia, ma non di farla regredire.

Tali considerazioni permettono di comprendere quali sono gli obiettivi da perseguire nei prossimi anni, in primo luogo è importante diagnosticare precocemente la malattia (grazie ai continui progressi che si effettuano nell'imaging), è inoltre importante, una volta effettuata la diagnosi, avviare precocemente il trattamento, in ultimo è necessario che vengano

sviluppati nuovi farmaci non solo in grado di arrestare la cardiomiopatia, ma anche di farla regredire.

Limiti dello studio

Il ridotto numero di pazienti del campione ha rappresentato un limite dello studio, ciò non ha permesso di ottenere dati significativi sui predittori di mortalità e di poterne identificare altri per l'ospedalizzazione. Trattandosi comunque di una patologia poco frequente rimane la difficoltà di condurre lo studio su un campione esteso.

7. CONCLUSIONI

L'analisi dei dati ha dimostrato la presenza di 4 predittori per il rischio di ospedalizzazione, 2 di questi lo aumentano (“l'ipertrofia ventricolare sinistra presente all'ECG” e “l'aumento del valore di NT pro-BNP”), mentre gli altri 2 lo riducono (“un aumento della frazione di eiezione” e “l'età avanzata all'arruolamento”).

I risultati ottenuti permettono di identificare, in base alla presenza o assenza di tali predittori, i pazienti con una condizione clinica più instabile e con maggiori probabilità di ospedalizzazione.

Una volta individuati, questi pazienti, possono essere seguiti con maggiore frequenza e con più accortezza, mantenendo sempre costatante l'attenzione verso l'approvazione dei nuovi farmaci.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, David S. Eisenberg, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, Yoshiki Sekijima, Jean D. Sipe & Per Westermark (2018) Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee, *Amyloid*, 25:4, 215-219, DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825
2. Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, David S. Eisenberg, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, Yoshiki Sekijima, Jean D. Sipe & Per Westermark (2020) Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee, *Amyloid*, 27:4, 217-222, DOI: 10.1080/13506129.2020.1835263
3. Bhak, G., Choe, Y. J., & Paik, S. R. (2009). Mechanism of amyloidogenesis: nucleation-dependent fibrillation versus double-concerted fibrillation. *BMB reports*, 42(9), 541–551. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2009.42.9.541>
4. Merlini, G., & Bellotti, V. (2003). Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 349(6), 583–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023144>
5. Picken M. M. (2020). The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta haematologica*, 143(4), 322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>
6. Jean D. Sipe, Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva & Per Westermark (2016) Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines, *Amyloid*, 23:4, 209-213, DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986
7. Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. (2016). Systemic amyloidosis. *Lancet (London, England)*, 387(10038), 2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
8. Picken M. M. (2014). Alect2 amyloidosis: primum non nocere (first, do no harm). *Kidney international*, 86(2), 229–232. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.45>

9. Eloisa Arbustini, Patrizia Morbini, Laura Verga, Monica Concardi, Emanuele Porcu, Andrea Pilotto, Irene Zorzoli, Pietro Garini, Ernesto Anesi & Giampaolo Merlini (1997) Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of amyloid deposits, *Amyloid*, 4:3, 157-170, DOI: 10.3109/13506129709014380
10. Murphy, C. L., Eulitz, M., Hrcic, R., Sletten, K., Westermark, P., Williams, T., Macy, S. D., Wooliver, C., Wall, J., Weiss, D. T., & Solomon, A. (2001). Chemical typing of amyloid protein contained in formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. *American journal of clinical pathology*, 116(1), 135–142. <https://doi.org/10.1309/TWBM-8L4E-VK22-FRH5>
11. Flaherty, K. R., Morgenstern, R., Pozniakoff, T., DeLuca, A., Castano, A., Maurer, M. S., & Bokhari, S. (2020). ^{99m}Techetium pyrophosphate scintigraphy with cadmium zinc telluride cameras is a highly sensitive and specific imaging modality to diagnose transthyretin cardiac amyloidosis. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 27(2), 371–380. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01831-8>
12. Picken M. M. (2013). Modern approaches to the treatment of amyloidosis: the critical importance of early detection in surgical pathology. *Advances in anatomic pathology*, 20(6), 424–439. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92dc3>
13. Picken M. M. (2007). New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 16(3), 196–203. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3280bdc0db>
14. Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I., Caforio, A., Damy, T., Eriksson, U., Fontana, M., Gillmore, J. D., Gonzalez-Lopez, E., Grogan, M., Heymans, S., Imazio, M., Kindermann, I., Kristen, A. V., Maurer, M. S., Merlini, G., ... Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 42(16), 1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
15. Maleszewski J. J. (2015). Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 24(6), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.008>
16. Falk, R. H., & Dubrey, S. W. (2010). Amyloid heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(4), 347–361. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.007>

17. Feng, D., Syed, I. S., Martinez, M., Oh, J. K., Jaffe, A. S., Grogan, M., Edwards, W. D., Gertz, M. A., & Klarich, K. W. (2009). Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*, *119*(18), 2490–2497. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014>
18. Conceição, I., Damy, T., Romero, M., Galán, L., Attarian, S., Luigetti, M., Sadeh, M., Sarafov, S., Tournev, I., & Ueda, M. (2019). Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, *26*(1), 3–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1556156>
19. Conceição, I., Coelho, T., Rapezzi, C., Parman, Y., Obici, L., Galán, L., & Rousseau, A. (2019). Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, *26*(3), 103–111. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>
20. Cornwell, G. G., 3rd, Murdoch, W. L., Kyle, R. A., Westermark, P., & Pitkänen, P. (1983). Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *The American journal of medicine*, *75*(4), 618–623. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90443-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90443-6)
21. Tanskanen, M., Peuralinna, T., Polvikoski, T., Notkola, I. L., Sulkava, R., Hardy, J., Singleton, A., Kiuru-Enari, S., Paetau, A., Tienari, P. J., & Myllykangas, L. (2008). Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Annals of medicine*, *40*(3), 232–239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
22. Ruberg, F. L., Grogan, M., Hanna, M., Kelly, J. W., & Maurer, M. S. (2019). Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(22), 2872–2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
23. Buxbaum, J. N., & Ruberg, F. L. (2017). Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *19*(7), 733–742. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.200>

24. Connors, L. H., Prokaeva, T., Lim, A., Théberge, R., Falk, R. H., Doros, G., Berg, A., Costello, C. E., O'Hara, C., Seldin, D. C., & Skinner, M. (2009). Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *American heart journal*, *158*(4), 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.006>
25. Maurer, M. S., Hanna, M., Grogan, M., Dispenzieri, A., Witteles, R., Drachman, B., Judge, D. P., Lenihan, D. J., Gottlieb, S. S., Shah, S. J., Steidley, D. E., Ventura, H., Murali, S., Silver, M. A., Jacoby, D., Fedson, S., Hummel, S. L., Kristen, A. V., Damy, T., Planté-Bordeneuve, V., ... THAOS Investigators (2016). Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(2), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
26. Ruberg, F. L., & Berk, J. L. (2012). Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*, *126*(10), 1286–1300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>
27. Jiang, X., Buxbaum, J. N., & Kelly, J. W. (2001). The V122I cardiomyopathy variant of transthyretin increases the velocity of rate-limiting tetramer dissociation, resulting in accelerated amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(26), 14943–14948. <https://doi.org/10.1073/pnas.261419998>
28. Klabunde, T., Petrassi, H. M., Oza, V. B., Raman, P., Kelly, J. W., & Sacchettini, J. C. (2000). Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nature structural biology*, *7*(4), 312–321. <https://doi.org/10.1038/74082>
29. Michels da Silva, D., Langer, H., & Graf, T. (2019). Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *International journal of molecular sciences*, *20*(9), 2322. <https://doi.org/10.3390/ijms20092322>
30. Bajwa, F., O'Connor, R., & Ananthasubramaniam, K. (2021). Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart failure reviews*, *10.1007/s10741-021-10162-1*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10162-1>
31. Pinney, J. H., Whelan, C. J., Petrie, A., Dungu, J., Banypersad, S. M., Sattianayagam, P., Wechalekar, A., Gibbs, S. D., Venner, C. P., Wassef, N., McCarthy, C. A., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D., & Lachmann, H. J. (2013). Senile systemic amyloidosis: clinical features at

- presentation and outcome. *Journal of the American Heart Association*, 2(2), e000098. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000098>
32. Castaño, A., Narotsky, D. L., Hamid, N., Khaliq, O. K., Morgenstern, R., DeLuca, A., Rubin, J., Chiuza, C., Nazif, T., Vahl, T., George, I., Kodali, S., Leon, M. B., Hahn, R., Bokhari, S., & Maurer, M. S. (2017). Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European heart journal*, 38(38), 2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
 33. Treibel, T. A., Fontana, M., Gilbertson, J. A., Castelletti, S., White, S. K., Scully, P. R., Roberts, N., Hutt, D. F., Rowczenio, D. M., Whelan, C. J., Ashworth, M. A., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Moon, J. C. (2016). Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(8), e005066. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066>
 34. Scully, P. R., Moon, J. C., & Treibel, T. A. (2018). Cardiac amyloidosis in aortic stenosis: The tip of the iceberg. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 156(3), 965–966. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.142>
 35. Ternacle, J., Krapf, L., Mohty, D., Magne, J., Nguyen, A., Galat, A., Gallet, R., Teiger, E., Côté, N., Clavel, M. A., Tournoux, F., Pibarot, P., & Damy, T. (2019). Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(21), 2638–2651. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
 36. González-López, E., Gagliardi, C., Dominguez, F., Quarta, C. C., de Haro-Del Moral, F. J., Milandri, A., Salas, C., Cinelli, M., Cobo-Marcos, M., Lorenzini, M., Lara-Pezzi, E., Foffi, S., Alonso-Pulpon, L., Rapezzi, C., & Garcia-Pavia, P. (2017). Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *European heart journal*, 38(24), 1895–1904. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>
 37. Damy, T., Costes, B., Hagège, A. A., Donal, E., Eicher, J. C., Slama, M., Guellich, A., Rappeneau, S., Gueffet, J. P., Logeart, D., Planté-Bordeneuve, V., Bouvaist, H., Huttin, O., Mulak, G., Dubois-Randé, J. L., Goossens, M., Canoui-Poitaine, F., & Buxbaum, J. N. (2016). Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *European heart journal*, 37(23), 1826–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>

38. Rapezzi, C., Merlini, G., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Leone, O., Salvi, F., Ciliberti, P., Pastorelli, F., Biagini, E., Coccolo, F., Cooke, R. M., Bacchi-Reggiani, L., Sangiorgi, D., Ferlini, A., Cavo, M., Zamagni, E., Fonte, M. L., Palladini, G., Salinaro, F., ... Perlino, S. (2009). Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, *120*(13), 1203–1212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
39. Aus dem Siepen, F., Hein, S., Prestel, S., Baumgärtner, C., Schönland, S., Hegenbart, U., Röcken, C., Katus, H. A., & Kristen, A. V. (2019). Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy?. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, *108*(12), 1324–1330. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01467-1>
40. Rubin, J., Alvarez, J., Teruya, S., Castano, A., Lehman, R. A., Weidenbaum, M., Geller, J. A., Helmke, S., & Maurer, M. S. (2017). Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier?. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, *24*(4), 226–230. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1375908>
41. Milandri, A., Farioli, A., Gagliardi, C., Longhi, S., Salvi, F., Curti, S., Foffi, S., Caponetti, A. G., Lorenzini, M., Ferlini, A., Rimessi, P., Mattioli, S., Violante, F. S., & Rapezzi, C. (2020). Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *European journal of heart failure*, *22*(3), 507–515. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1742>
42. Westermark, P., Westermark, G. T., Suhr, O. B., & Berg, S. (2014). Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Uppsala journal of medical sciences*, *119*(3), 223–228. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.895786>
43. Wininger, A.E., Phelps, B.M., Le, J.T. *et al.* Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord* **22**, 51 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03912-z>
44. Geller, H. I., Singh, A., Alexander, K. M., Mirto, T. M., & Falk, R. H. (2017). Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*, *318*(10), 962–963. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9236>

45. Sueyoshi, T., Ueda, M., Jono, H., Irie, H., Sei, A., Ide, J., Ando, Y., & Mizuta, H. (2011). Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Human pathology*, *42*(9), 1259–1264. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.11.017>
46. González-López, E., Gallego-Delgado, M., Guzzo-Merello, G., de Haro-Del Moral, F. J., Cobo-Marcos, M., Robles, C., Bornstein, B., Salas, C., Lara-Pezzi, E., Alonso-Pulpon, L., & Garcia-Pavia, P. (2015). Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*, *36*(38), 2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
47. Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W., Rezk, T., Fontana, M., Palladini, G., Milani, P., ... Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, *133*(24), 2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
48. Rapezzi, C., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Gallelli, I., Lorenzini, M., Ciliberti, P., Biagini, E., Salvi, F., & Branzi, A. (2010). Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nature reviews. Cardiology*, *7*(7), 398–408. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>
49. Quarta, C. C., Kruger, J. L., & Falk, R. H. (2012). Cardiac amyloidosis. *Circulation*, *126*(12), e178–e182. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069195>
50. Rahman, J. E., Helou, E. F., Gelzer-Bell, R., Thompson, R. E., Kuo, C., Rodriguez, E. R., Hare, J. M., Baughman, K. L., & Kasper, E. K. (2004). Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(3), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.043>
51. Murtagh, B., Hammill, S. C., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Tajik, A. J., & Grogan, M. (2005). Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *The American journal of cardiology*, *95*(4), 535–537. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028>
52. Quarta, C. C., Solomon, S. D., Uraizee, I., Kruger, J., Longhi, S., Ferlito, M., Gagliardi, C., Milandri, A., Rapezzi, C., & Falk, R. H. (2014). Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*, *129*(18), 1840–1849. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242>

53. Carroll, J. D., Gaasch, W. H., & McAdam, K. P. (1982). Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *The American journal of cardiology*, *49*(1), 9–13. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(82\)90270-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(82)90270-3)
54. Sperry, B. W., Vranian, M. N., Hachamovitch, R., Joshi, H., McCarthy, M., Ikram, A., & Hanna, M. (2016). Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *International journal of cardiology*, *214*, 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.030>
55. Namdar, M., Steffel, J., Jetzer, S., Schmied, C., Hürlimann, D., Camici, G. G., Bayrak, F., Ricciardi, D., Rao, J. Y., de Asmundis, C., Chierchia, G. B., Sarkozy, A., Lüscher, T. F., Jenni, R., Duru, F., & Brugada, P. (2012). Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *The American journal of cardiology*, *109*(4), 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.09.052>
56. Yilmaz, A., Bauersachs, J., Bengel, F., Büchel, R., Kindermann, I., Klingel, K., Knebel, F., Meder, B., Morbach, C., Nagel, E., Schulze-Bahr, E., Aus dem Siepen, F., & Frey, N. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, *110*(4), 479–506. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
57. Mohty, D., Damy, T., Cosnay, P., Echahidi, N., Casset-Senon, D., Viot, P., & Jaccard, A. (2013). Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Archives of cardiovascular diseases*, *106*(10), 528–540. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.06.051>
58. Navarro, J. F., Rivera, M., & Ortuño, J. (1992). Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *International journal of cardiology*, *36*(1), 107–108. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(92\)90115-j](https://doi.org/10.1016/0167-5273(92)90115-j)
59. Pagourelas, E. D., Mirea, O., Duchenne, J., Van Cleemput, J., Delforge, M., Bogaert, J., Kuznetsova, T., & Voigt, J. U. (2017). Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circulation. Cardiovascular imaging*, *10*(3), e005588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588>
60. Yamamoto, H., & Yokochi, T. (2019). Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC heart failure*, *6*(6), 1128–1139. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12518>

61. Vogelsberg, H., Mahrholdt, H., Deluigi, C. C., Yilmaz, A., Kispert, E. M., Greulich, S., Klingel, K., Kandolf, R., & Sechtem, U. (2008). Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(10), 1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049>
62. Syed, I. S., Glockner, J. F., Feng, D., Araoz, P. A., Martinez, M. W., Edwards, W. D., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Oh, J. K., Bellavia, D., Tajik, A. J., & Grogan, M. (2010). Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, *3*(2), 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
63. Fontana, M., Pica, S., Reant, P., Abdel-Gadir, A., Treibel, T. A., Banyersad, S. M., Maestrini, V., Barcella, W., Rosmini, S., Bulluck, H., Sayed, R. H., Patel, K., Mamhood, S., Bucciarelli-Ducci, C., Whelan, C. J., Herrey, A. S., Lachmann, H. J., Wechalekar, A. D., Manisty, C. H., Schelbert, E. B., ... Moon, J. C. (2015). Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, *132*(16), 1570–1579. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>
64. Mongeon, F. P., Jerosch-Herold, M., Coelho-Filho, O. R., Blankstein, R., Falk, R. H., & Kwong, R. Y. (2012). Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC. Cardiovascular imaging*, *5*(9), 897–907. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.04.006>
65. Dungu, J. N., Valencia, O., Pinney, J. H., Gibbs, S. D., Rowczenio, D., Gilbertson, J. A., Lachmann, H. J., Wechalekar, A., Gillmore, J. D., Whelan, C. J., Hawkins, P. N., & Anderson, L. J. (2014). CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, *7*(2), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>
66. Pilebro, B., Suhr, O. B., Näslund, U., Westermark, P., Lindqvist, P., & Sundström, T. (2016). (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Upsala journal of medical sciences*, *121*(1), 17–24. <https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1122687>
67. Stats, M. A., & Stone, J. R. (2016). Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, *25*(5), 413–417. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.07.001>
68. Holzmann, M., Nicko, A., Kühl, U., Noutsias, M., Poller, W., Hoffmann, W., Morguet, A., Witzenbichler, B., Tschöpe, C., Schultheiss, H. P., & Pauschinger, J. (2016). Cardiac amyloidosis: a review of the current state of knowledge. *Journal of Internal Medicine*, *280*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/jim.12611>

- M. (2008). Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*, *118*(17), 1722–1728. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743427>
69. Yilmaz, A., Kindermann, I., Kindermann, M., Mahfoud, F., Ukena, C., Athanasiadis, A., Hill, S., Mahrholdt, H., Voehringer, M., Schieber, M., Klingel, K., Kandolf, R., Böhm, M., & Sechtem, U. (2010). Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*, *122*(9), 900–909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167>
70. Khan, T., Selvakumar, D., Trivedi, S., Rao, K., Harapoz, M., Thiagalingam, A., Denniss, A. R., & Varikatt, W. (2017). The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology*, *49*(7), 750–756. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.004>
71. Mehta, P., Chapel, D. B., Goyal, N., Yu, D. B., Mor-Avi, V., Narang, A., Addetia, K., Sarswat, N., Lang, R. M., Husain, A. N., & Patel, A. R. (2019). A histopathologic schema to quantify the burden of cardiac amyloidosis: Relationship with survival and echocardiographic parameters. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, *36*(2), 285–291. <https://doi.org/10.1111/echo.14245>
72. Siddiqi, O. K., & Ruberg, F. L. (2017). Challenging the myths of cardiac amyloidosis. *European heart journal*, *38*(24), 1909–1912. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx210>
73. Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., Nair, A. P., Nativi-Nicolau, J., Ruberg, F. L., & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology (2020). Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *142*(1), e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
74. Bhuiyan, T., Helmke, S., Patel, A. R., Ruberg, F. L., Packman, J., Cheung, K., Grogan, D., & Maurer, M. S. (2011). Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circulation. Heart failure*, *4*(2), 121–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.910455>
75. Griffin, J. M., Rosenthal, J. L., Grodin, J. L., Maurer, M. S., Grogan, M., & Cheng, R. K. (2021). ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management

- Strategies: *JACC: CardioOncology* State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, 3(4), 488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
76. Feng, D., Edwards, W. D., Oh, J. K., Chandrasekaran, K., Grogan, M., Martinez, M. W., Syed, I. S., Hughes, D. A., Lust, J. A., Jaffe, A. S., Gertz, M. A., & Klarich, K. W. (2007). Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*, 116(21), 2420–2426. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763>
 77. Giancaterino, S., Urey, M. A., Darden, D., & Hsu, J. C. (2020). Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Clinical electrophysiology*, 6(4), 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004>
 78. Longhi, S., Quarta, C. C., Milandri, A., Lorenzini, M., Gagliardi, C., Manuzzi, L., Bacchi-Reggiani, M. L., Leone, O., Ferlini, A., Russo, A., Gallelli, I., & Rapezzi, C. (2015). Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 22(3), 147–155. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1028616>
 79. Mints, Y. Y., Doros, G., Berk, J. L., Connors, L. H., & Ruberg, F. L. (2018). Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC heart failure*, 5(5), 772–779. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12308>
 80. Sanchis, K., Cariou, E., Colombat, M., Ribes, D., Huart, A., Cintas, P., Fournier, P., Rollin, A., Carrié, D., Galinier, M., Maury, P., Duparc, A., Lairez, O., & Toulouse Amyloidosis Research Network collaborators (2019). Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 26(3), 128–138. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1620724>
 81. Gertz, M. A., Falk, R. H., Skinner, M., Cohen, A. S., & Kyle, R. A. (1985). Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *The American journal of cardiology*, 55(13 Pt 1), 1645. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90995-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90995-6)
 82. Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A., 3rd, Freedman, R. A., Gettes, L. S., Gillinov, A. M., Gregoratos, G., Hammill, S. C., Hayes, D. L., Hlatky, M. A., Newby, L. K., Page, R. L., Schoenfeld, M. H., Silka, M. J., Stevenson, L. W., Sweeney, M. O., Smith, S. C., Jr, Jacobs, A. K., Adams, C. D.,

- ... Society of Thoracic Surgeons (2008). ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(21), e1–e62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.032>
83. Okamoto, S., Wixner, J., Obayashi, K., Ando, Y., Ericzon, B. G., Friman, S., Uchino, M., & Suhr, O. B. (2009). Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 15(10), 1229–1235. <https://doi.org/10.1002/lt.21817>
84. Suhr, O. B., Larsson, M., Ericzon, B. G., Wilczek, H. E., & FAPWTR's investigators (2016). Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*, 100(2), 373–381. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001021>
85. Yazaki, M., Mitsuhashi, S., Tokuda, T., Kametani, F., Takei, Y. I., Koyama, J., Kawamorita, A., Kanno, H., & Ikeda, S. I. (2007). Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(1), 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01585.x>
86. Kristen, A. V., Kreusser, M. M., Blum, P., Schönland, S. O., Frankenstein, L., Dösch, A. O., Knop, B., Helmschrott, M., Schmack, B., Ruhparwar, A., Hegenbart, U., Katus, H. A., & Raake, P. (2018). Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 37(5), 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.015>
87. Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J., Wiesman, J. F., Nordh, E., Corato, M., Lozza, A., Cortese, A., Robinson-Papp, J., Colton, T., Rybin, D. V., Bisbee, A. B., Ando, Y., Ikeda, S., ... Diflunisal Trial Consortium (2013).

- Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(24), 2658–2667. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
88. Lohrmann, G., Pipilas, A., Mussinelli, R., Gopal, D. M., Berk, J. L., Connors, L. H., Vellanki, N., Hellawell, J., Siddiqi, O. K., Fox, J., Maurer, M. S., & Ruberg, F. L. (2020). Stabilization of Cardiac Function With Diflunisal in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Journal of cardiac failure*, 26(9), 753–759. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.11.024>
 89. Coelho, T., Maia, L. F., Martins da Silva, A., Waddington Cruz, M., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., Suhr, O. B., Campistol, J. M., Conceição, I. M., Schmidt, H. H., Trigo, P., Kelly, J. W., Labaudinière, R., Chan, J., Packman, J., Wilson, A., & Grogan, D. R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785–792. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661eb1>
 90. Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., Stewart, M., ... ATTR-ACT Study Investigators (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 379(11), 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
 91. Crooke, S. T., Witztum, J. L., Bennett, C. F., & Baker, B. F. (2018). RNA-Targeted Therapeutics. *Cell metabolism*, 27(4), 714–739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>
 92. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., 3rd, Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., Vita, G., ... Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
 93. Dasgupta, N. R., Rissing, S. M., Smith, J., Jung, J., & Benson, M. D. (2020). Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 27(1), 52–58. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1685487>

94. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1716153.
95. Solomon, S. D., Adams, D., Kristen, A., Grogan, M., González-Duarte, A., Maurer, M. S., Merlini, G., Damy, T., Slama, M. S., Brannagan, T. H., 3rd, Dispenzieri, A., Berk, J. L., Shah, A. M., Garg, P., Vaishnav, A., Karsten, V., Chen, J., Gollob, J., Vest, J., & Suhr, O. (2019). Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*, *139*(4), 431–443. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
96. Connors, L. H., Sam, F., Skinner, M., Salinaro, F., Sun, F., Ruberg, F. L., Berk, J. L., & Seldin, D. C. (2016). Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*, *133*(3), 282–290. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852>
97. Grogan, M., Scott, C. G., Kyle, R. A., Zeldenrust, S. R., Gertz, M. A., Lin, G., Klarich, K. W., Miller, W. L., Maleszewski, J. J., & Dispenzieri, A. (2016). Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(10), 1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
98. Gillmore, J. D., Damy, T., Fontana, M., Hutchinson, M., Lachmann, H. J., Martinez-Naharro, A., Quarta, C. C., Rezk, T., Whelan, C. J., Gonzalez-Lopez, E., Lane, T., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Petrie, A., & Hawkins, P. N. (2018). A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*, *39*(30), 2799–2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
99. Arruda-Olson, A. M., Zeldenrust, S. R., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Miller, F. A., Bielinski, S. J., Klarich, K. W., Scott, C. G., & Grogan, M. (2013). Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, *20*(4), 263–268. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.845745>
100. Ruberg, F. L., Maurer, M. S., Judge, D. P., Zeldenrust, S., Skinner, M., Kim, A. Y., Falk, R. H., Cheung, K. N., Patel, A. R., Pano, A., Packman, J., & Grogan, D. R. (2012). Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the

- Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American heart journal*, 164(2), 222–228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>
101. Gertz, M. A., Benson, M. D., Dyck, P. J., Grogan, M., Coelho, T., Cruz, M., Berk, J. L., Plante-Bordeneuve, V., Schmidt, H., & Merlini, G. (2015). Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21), 2451–2466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>
 102. Hasserjian, R. P., Goodman, H. J., Lachmann, H. J., Muzikansky, A., & Hawkins, P. N. (2007). Bone marrow findings correlate with clinical outcome in systemic AL amyloidosis patients. *Histopathology*, 50(5), 567–573. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02658.x>
 103. Fontana, M., Banyersad, S. M., Treibel, T. A., Abdel-Gadir, A., Maestrini, V., Lane, T., Gilbertson, J. A., Hutt, D. F., Lachmann, H. J., Whelan, C. J., Wechalekar, A. D., Herrey, A. S., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Moon, J. C. (2015). Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*, 277(2), 388–397. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141744>
 104. Kyle, R. A., Linos, A., Beard, C. M., Linke, R. P., Gertz, M. A., O'Fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1992). Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, 79(7), 1817–1822.
 105. Pinney, J. H., Smith, C. J., Taube, J. B., Lachmann, H. J., Venner, C. P., Gibbs, S. D., Dingu, J., Banyersad, S. M., Wechalekar, A. D., Whelan, C. J., Hawkins, P. N., & Gillmore, J. D. (2013). Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *British journal of haematology*, 161(4), 525–532. <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>
 106. Quock, T. P., Yan, J. T., Chang, E., Guthrie, S. D. & Broder, M. S. Epidemiology of AL amyloidosis in a US commercially insured population. *Blood*. 130, 5335–5335 (2017).
 107. Kourelis, T. V., Kumar, S. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Zeldenrust, S., Leung, N., Kyle, R. A., Russell, S., Dingli, D., Lust, J. A., Lin, Y., Kapoor, P., Rajkumar, S. V., McCurdy, A., & Dispenzieri, A. (2013). Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*

- Society of Clinical Oncology*, 31(34), 4319–4324.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8499>
108. Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2016). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 91(1), 101–119.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.11.007>
109. Kastritis, E., & Dimopoulos, M. A. (2016). Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *British journal of haematology*, 172(2), 170–186. <https://doi.org/10.1111/bjh.13805>
110. Terrier, B., Jaccard, A., Harousseau, J. L., Delarue, R., Tournilhac, O., Hunault-Berger, M., Hamidou, M., Dantal, J., Bernard, M., Grosbois, B., Morel, P., Coiteux, V., Gisserot, O., Rodon, P., Hot, A., Elie, C., Leblond, V., Femand, J. P., & Fakhouri, F. (2008). The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine*, 87(2), 99–109.
<https://doi.org/10.1097/MD.0b13e31816c43b6>
111. Merlini G. (2017). AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2017(1), 1–12. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1>
112. Dubrey, S. W., Cha, K., Skinner, M., LaValley, M., & Falk, R. H. (1997). Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart (British Cardiac Society)*, 78(1), 74–82. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.1.74>
113. Liao, R., Jain, M., Teller, P., Connors, L. H., Ngoy, S., Skinner, M., Falk, R. H., & Apstein, C. S. (2001). Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*, 104(14), 1594–1597.
114. Mishra, S., Guan, J., Plovie, E., Seldin, D. C., Connors, L. H., Merlini, G., Falk, R. H., MacRae, C. A., & Liao, R. (2013). Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 305(1), H95–H103. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00186.2013>
115. Migrino, R. Q., Truran, S., Gutterman, D. D., Franco, D. A., Bright, M., Schlundt, B., Timmons, M., Motta, A., Phillips, S. A., & Hari, P. (2011). Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301(6), H2305–H2312. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00503.2011>
116. Selvanayagam, J. B., Hawkins, P. N., Paul, B., Myerson, S. G., & Neubauer, S. (2007). Evaluation and management of the cardiac

- amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(22), 2101–2110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.028>
117. Ekelund L. (1977). Radiologic findings in renal amyloidosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 129(5), 851–853. <https://doi.org/10.2214/ajr.129.5.851>
118. Kapoor, P., Thenappan, T., Singh, E., Kumar, S., & Greipp, P. R. (2011). Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *The American journal of medicine*, 124(11), 1006–1015. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.013>
119. Dubrey, S. W., Hawkins, P. N., & Falk, R. H. (2011). Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart (British Cardiac Society)*, 97(1), 75–84. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190405>
120. Gillmore, J. D., Wechalekar, A., Bird, J., Cavenagh, J., Hawkins, S., Kazmi, M., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., Pratt, G., & BCSH Committee (2015). Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *British journal of haematology*, 168(2), 207–218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13156>
121. Kyle, R. A., & Gertz, M. A. (1995). Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology*, 32(1), 45–59.
122. Obici, L., Perfetti, V., Palladini, G., Moratti, R., & Merlini, G. (2005). Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochimica et biophysica acta*, 1753(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2005.08.014>
123. Pinney, J. H., Lachmann, H. J., Bansi, L., Wechalekar, A. D., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Sattianayagam, P. T., Gibbs, S. D., Orlandi, E., Wassef, N. L., Bradwell, A. R., Hawkins, P. N., & Gillmore, J. D. (2011). Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(6), 674–681. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.5235>
124. Gertz, M. A., Comenzo, R., Falk, R. H., Fermand, J. P., Hazenberg, B. P., Hawkins, P. N., Merlini, G., Moreau, P., Ronco, P., Sanchoawala, V., Sezer, O., Solomon, A., & Grateau, G. (2005). 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, Tours, France, 18-22 April 2004. *American journal of hematology*, 79(4), 319–328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>

125. Gertz MA, Merlini G: Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010, 17(Suppl 1):48–49.
126. Lu, R., & Richards, T. A. (2019). AL Amyloidosis: Unfolding a Complex Disease. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 10(8), 813–825. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.8.4>
127. Thompson, C. A., Kyle, R., Gertz, M., Heit, J., Pruthi, R., & Pardanani, A. (2010). Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *American journal of hematology*, 85(3), 171–173. <https://doi.org/10.1002/ajh.21603>
128. Kyle, R. A., & Bayrd, E. D. (1975). Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*, 54(4), 271–299. <https://doi.org/10.1097/00005792-197507000-00001>
129. Biewend, M. L., Menke, D. M., & Calamia, K. T. (2006). The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 13(3), 135–142. <https://doi.org/10.1080/13506120600876773>
130. Paccalin, M., Hachulla, E., Cazalet, C., Tricot, L., Carreiro, M., Rubi, M., Grateau, G., & Roblot, P. (2005). Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 12(4), 239–245. <https://doi.org/10.1080/13506120500351174>
131. Mussinelli, R., Salinaro, F., Alogna, A., Boldrini, M., Raimondi, A., Musca, F., Palladini, G., Merlini, G., & Perlini, S. (2013). Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 18(3), 271–280. <https://doi.org/10.1111/anec.12036>
132. Grogan, M., Dispenzieri, A., & Gertz, M. A. (2017). Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart (British Cardiac Society)*, 103(14), 1065–1072. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310704>
133. Klein, A. L., Hatle, L. K., Burstow, D. J., Seward, J. B., Kyle, R. A., Bailey, K. R., Luscher, T. F., Gertz, M. A., & Tajik, A. J. (1989). Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac

- amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(5), 1017–1026.
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90254-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90254-4)
134. Klein, A. L., Hatle, L. K., Burstow, D. J., Taliercio, C. P., Seward, J. B., Kyle, R. A., Bailey, K. R., Gertz, M. A., & Tajik, A. J. (1990). Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(1), 99–108.
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90183-p](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90183-p)
135. Fontana, M., Chung, R., Hawkins, P. N., & Moon, J. C. (2015). Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart failure reviews*, 20(2), 133–144. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9470-7>
136. Maceira, A. M., Joshi, J., Prasad, S. K., Moon, J. C., Perugini, E., Harding, I., Sheppard, M. N., Poole-Wilson, P. A., Hawkins, P. N., & Pennell, D. J. (2005). Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 111(2), 186–193.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>
137. Ruberg, F. L., Appelbaum, E., Davidoff, R., Ozonoff, A., Kissinger, K. V., Harrigan, C., Skinner, M., & Manning, W. J. (2009). Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. *The American journal of cardiology*, 103(4), 544–549.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.105>
138. Karamitsos, T. D., Piechnik, S. K., Banyersad, S. M., Fontana, M., Ntusi, N. B., Ferreira, V. M., Whelan, C. J., Myerson, S. G., Robson, M. D., Hawkins, P. N., Neubauer, S., & Moon, J. C. (2013). Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 6(4), 488–497. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
139. Fontana, M., Banyersad, S. M., Treibel, T. A., Maestrini, V., Sado, D. M., White, S. K., Pica, S., Castelletti, S., Piechnik, S. K., Robson, M. D., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Hutt, D. F., Lachmann, H. J., Wechalekar, A. D., Whelan, C. J., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Moon, J. C. (2014). Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 7(2), 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.008>
140. Kellman, P., Arai, A. E., McVeigh, E. R., & Aletras, A. H. (2002). Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magnetic resonance in medicine*, 47(2), 372–383. <https://doi.org/10.1002/mrm.10051>
141. Vrana, J. A., Theis, J. D., Dasari, S., Mereuta, O. M., Dispenzieri, A., Zeldenrust, S. R., Gertz, M. A., Kurtin, P. J., Grogg, K. L., & Dogan, A. (2014).

- Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*, 99(7), 1239–1247. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.102764>
142. Gertz, M. A., Li, C. Y., Shirahama, T., & Kyle, R. A. (1988). Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Archives of internal medicine*, 148(4), 929–933.
143. Libbey, C. A., Skinner, M., & Cohen, A. S. (1983). Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Archives of internal medicine*, 143(8), 1549–1552.
144. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Colby, C., Laumann, K., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Dingli, D., Greipp, P. R., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Gertz, M. A. (2012). Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(9), 989–995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
145. Sperry, B. W., Ikram, A., Hachamovitch, R., Valent, J., Vranian, M. N., Phelan, D., & Hanna, M. (2016). Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(25), 2941–2948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.593>
146. Rubinow, A., Skinner, M., & Cohen, A. S. (1981). Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*, 63(6), 1285–1288. <https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1285>
147. Barbhैया, C. R., Kumar, S., Baldinger, S. H., Michaud, G. F., Stevenson, W. G., Falk, R., & John, R. M. (2016). Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart rhythm*, 13(2), 383–390. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.016>
148. Sayed, R. H., Rogers, D., Khan, F., Wechalekar, A. D., Lachmann, H. J., Fontana, M., Mahmood, S., Sachchithanatham, S., Patel, K., Hawkins, P. N., Whelan, C. J., & Gillmore, J. D. (2015). A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *European heart journal*, 36(18), 1098–1105. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu506>
149. Kristen, A. V., Dengler, T. J., Hegenbart, U., Schonland, S. O., Goldschmidt, H., Sack, F. U., Voss, F., Becker, R., Katus, H. A., & Bauer, A. (2008). Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with

- severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart rhythm*, 5(2), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.016>
150. Varr, B. C., Zarafshar, S., Coakley, T., Liedtke, M., Lafayette, R. A., Arai, S., Schrier, S. L., & Witteles, R. M. (2014). Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart rhythm*, 11(1), 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.026>
151. Merlini, G., Seldin, D. C., & Gertz, M. A. (2011). Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(14), 1924–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>
152. Skinner, M., Anderson, J., Simms, R., Falk, R., Wang, M., Libbey, C., Jones, L. A., & Cohen, A. S. (1996). Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *The American journal of medicine*, 100(3), 290–298. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)89487-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)89487-9)
153. Merlini, G., & Palladini, G. (2008). Amyloidosis: is a cure possible?. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 19 Suppl 4, iv63–iv66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn200>
154. Dispenzieri, A., Gertz, M. A., & Buadi, F. (2012). What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis?. *Blood reviews*, 26(4), 137–154. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.001>
155. Cibeira, M. T., Sancharawala, V., Seldin, D. C., Quillen, K., Berk, J. L., Dember, L. M., Segal, A., Ruberg, F., Meier-Ewert, H., Andrea, N. T., Sloan, J. M., Finn, K. T., Doros, G., Blade, J., & Skinner, M. (2011). Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*, 118(16), 4346–4352. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330738>
156. Jimenez-Zepeda, V. H., Duggan, P., Neri, P., & Bahlis, N. J. (2016). Bortezomib-Containing Regimens for the Treatment of Newly Diagnosed and Relapsed Amyloid Light Chain Amyloidosis: A Single-Center Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 16(6), e79–e84. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.03.005>
157. Palladini, G., Sachchithanatham, S., Milani, P., Gillmore, J., Foli, A., Lachmann, H., Basset, M., Hawkins, P., Merlini, G., & Wechalekar, A. D. (2015). A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and

- dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*, *126*(5), 612–615. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>
158. Dispenzieri, A., Dingli, D., Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., Lacy, M. Q., Hayman, S., Buadi, F., Zeldenrust, S., Leung, N., Detweiler-Short, K., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., & Gertz, M. A. (2010). Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *American journal of hematology*, *85*(10), 757–759. <https://doi.org/10.1002/ajh.21822>
159. Tapan, U., Seldin, D. C., Finn, K. T., Fennessey, S., Shelton, A., Zeldis, J. B., & Sanchorawala, V. (2010). Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood*, *116*(23), 5071–5072. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-305136>
160. Hosenpud, J. D., DeMarco, T., Frazier, O. H., Griffith, B. P., Uretsky, B. F., Menkis, A. H., O'Connell, J. B., Olivari, M. T., & Valantine, H. A. (1991). Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey. *Circulation*, *84*(5 Suppl), III338–III343.
161. Maurer, M. S., Raina, A., Hesdorffer, C., Bijou, R., Colombo, P., Deng, M., Drusin, R., Haythe, J., Horn, E., Lee, S. H., Marboe, C., Naka, Y., Schulman, L., Scully, B., Shapiro, P., Prager, K., Radhakrishnan, J., Restaino, S., & Mancini, D. (2007). Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation*, *83*(5), 539–545. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000255567.80203.bd>
162. Dey, B. R., Chung, S. S., Spitzer, T. R., Zheng, H., Macgillivray, T. E., Seldin, D. C., McAfee, S., Ballen, K., Attar, E., Wang, T., Shin, J., Newton-Cheh, C., Moore, S., Sanchorawala, V., Skinner, M., Madsen, J. C., & Semigran, M. J. (2010). Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation*, *90*(8), 905–911. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f10edb>
163. Davis, M. K., Kale, P., Liedtke, M., Schrier, S., Arai, S., Wheeler, M., Lafayette, R., Coakley, T., & Witteles, R. M. (2015). Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, *15*(3), 650–658. <https://doi.org/10.1111/ajt.13025>

164. Davis, M. K., Lee, P. H., & Witteles, R. M. (2015). Changing outcomes after heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 34(5), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.006>
165. Mehra, M. R., Canter, C. E., Hannan, M. M., Semigran, M. J., Uber, P. A., Baran, D. A., Danziger-Isakov, L., Kirklin, J. K., Kirk, R., Kushwaha, S. S., Lund, L. H., Potena, L., Ross, H. J., Taylor, D. O., Verschuuren, E., Zuckermann, A., & International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 35(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
166. Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., Moss, A. J., Seidman, C. E., Young, J. B., American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, & Council on Epidemiology and Prevention (2006). 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*, 113(14),1807–1816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
167. McKenna, W. J., & Judge, D. P. (2021). Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nature reviews. Cardiology*, 18(1), 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>

Ringraziamenti

Ringrazio il prof. Federico Guerra per avermi offerto la possibilità di frequentare l'ambulatorio cardiomiopatie, per avermi aiutato e accompagnato nella realizzazione della tesi e per i suoi insegnamenti e preziosi consigli.

Grazie alla dott.ssa Giulia Stronati per l'aiuto dimostrato nella fase iniziale del lavoro inerente alla raccolta dati dei pazienti.

Un ringraziamento va agli specializzandi e ai cardiologi della Clinica di Cardiologia e Aritmologia di Torrette per il tempo che mi hanno dedicato e per la disponibilità dimostrata nel chiarire ogni mio dubbio.