



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE  
MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**ESORDIO E SVILUPPO DELLE  
ALTERAZIONI DEL SISTEMA DI  
CONDUZIONE NELL'AMILOIDOSI  
CARDIACA DA TRANSTIRETINA  
ONSET AND PROGRESSION OF  
CONDUCTION SYSTEM  
ABNORMALITIES IN TRANSTHYRETIN  
CARDIAC AMYLOIDOSIS**

Relatore: Chiar.mo  
**Prof. Federico  
Guerra**

Tesi di Laurea di:  
**Elena Possanzini**

A.A. 2025/2026



## Sommario

<b>1. Introduzione allo studio</b> .....	5
<b>2. L'amiloidosi</b> .....	6
2.1. Definizione .....	6
2.2. Epidemiologia.....	6
2.3. Classificazione .....	9
2.4. Patogenesi .....	9
2.4.1. Amiloidosi da transtiretina .....	11
2.5. Clinica.....	12
2.6. Diagnosi.....	15
2.7. Marcatori sierici.....	16
2.8. Elettrocardiografia .....	16
2.9. Ecocardiografia.....	17
2.10. Risonanza magnetica .....	19
2.11. Scintigrafia.....	20
2.12. Test genetico .....	21
2.13. Biopsia .....	22
2.14. Iter diagnostico .....	23
2.15. Trattamento .....	25
2.15.1. Stabilizzatori della transtiretina .....	27
2.15.2. Silenziatori genici della transtiretina.....	28
2.15.3. Prospettive future .....	30
2.16. Prognosi .....	31
<b>3. I disturbi della conduzione</b> .....	34
3.1. Il sistema di conduzione cardiaco .....	34
3.2. Disfunzione del nodo del seno.....	36
3.3. Blocchi atrioventricolari .....	38
3.4. Disturbi della conduzione intraventricolare.....	40
3.5. Iter diagnostico .....	42
3.6. Trattamento .....	43
3.7. Amiloidosi e disturbi di conduzione .....	45
3.7.1. Trattamento dei disturbi di conduzione nell'amiloidosi .....	46

<b>4. Lo studio</b> .....	48
4.1. Obiettivi dello studio .....	48
4.2. Materiali e metodi.....	48
4.2.1. Criteri di inclusione.....	48
4.2.2. Criteri di esclusione .....	49
4.2.3. Popolazione dello studio .....	49
4.3. Raccolta Dati .....	49
4.3.1. Visita cardiologica.....	50
4.3.2. Ecocardiografia .....	50
4.3.3. Risonanza Magnetica Cardiaca .....	51
4.3.4. Test Genetico.....	51
4.4. Analisi statistica .....	52
<b>5. Risultati</b> .....	53
5.1. Popolazione generale .....	53
5.2. CIEDs vs No CIEDs .....	55
5.3. Terapia specifica vs No terapia specifica.....	60
5.4. Analisi temporale .....	63
<b>6. Discussione</b> .....	66
6.1. Limiti dello studio.....	69
<b>7. Conclusioni</b> .....	70
<b>8. Bibliografia</b> .....	71

# 1. Introduzione allo studio

L'amiloidosi cardiaca da transtiretina è una patologia infiltrativa sistemica descritta già agli inizi del Novecento. Inizialmente considerata una malattia rara, negli ultimi vent'anni l'introduzione di nuove tecniche diagnostiche non invasive ha migliorato molto l'accuratezza diagnostica, dimostrando come questa sia in realtà una condizione probabilmente abbastanza diffusa ma ampiamente misconosciuta. In particolare, l'utilizzo combinato di scintigrafia ossea ed esclusione di componenti monoclonali ha permesso di identificare i quadri di amiloidosi da transtiretina anche in assenza di conferma biptica, contribuendo a far emergere un numero crescente di casi in precedenza non riconosciuti.

La malattia viene normalmente sospettata in presenza di caratteristici quadri clinici e di imaging, quali ispessimento della parete del ventricolo sinistro, presenza di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche dell'elettrocardiogramma, Late Gadolinium Enhancement subendocardico o transmurale alla risonanza magnetica.

Una manifestazione meno conosciuta della patologia è rappresentata dai disturbi di conduzione, quali patologie del nodo del seno, blocchi atrioventricolari o blocchi fascicolari. Queste situazioni possono precedere di anni la diagnosi di amiloidosi e vengono solitamente trattate mediante l'inserimento di dispositivi cardiaci impiantabili (CIED).

Il presente studio si propone di valutare la prevalenza e l'impatto clinico dei disturbi di conduzione in pazienti con amiloidosi cardiaca, analizzare l'intervallo trascorso tra l'insorgenza di questi e l'identificazione della patologia infiltrativa e definire le implicazioni prognostiche e terapeutiche di un corretto inquadramento e gestione della malattia.

## **2. L'amiloidosi**

### **2.1. Definizione**

Con il termine “amiloidosi” si fa riferimento ad una serie di patologie caratterizzate dalla deposizione extracellulare di amiloide, materiale amorfo costituito dall'aggregazione di fibrille insolubili derivanti da un alterato folding proteico.

In base alla sede di accumulo dei depositi è possibile distinguere forme di amiloidosi sistemiche da forme localizzate, tra cui quella cardiaca. I vari sottogruppi di amiloidosi differiscono per eziologia, composizione, sede di accumulo delle fibrille e per la presentazione clinica, ma condividono delle particolarità istologiche (1).

All'esame con microscopia ottica l'amiloide risulta rosa quando viene analizzata con l'ematossilina-eosina, mentre assume la classica birifrangenza verde mela quando è colorata con il rosso Congo e valutata con un microscopio a luce polarizzata.

Le fibrille sono strutture rigide, all'incirca di 10 nm di diametro, non ramificate (2), composte da subunità proteiche a basso peso molecolare. Ad oggi sono state identificate 42 proteine fibrillari amiloidi, di cui 14 si ritrovano solo nelle forme sistemiche, 23 unicamente in quelle localizzate e 5 in entrambe (3).

Benché quasi tutte le proteine amiloidogeniche potrebbero determinare un interessamento cardiaco (4), esso si verifica più comunemente nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR) e nell'amiloidosi da catene leggere (AL).

### **2.2. Epidemiologia**

Storicamente, l'amiloidosi cardiaca è stata considerata una malattia rara, ovvero con una prevalenza inferiore a 5 casi su 10 000 abitanti (5,6). Tuttavia, nuovi studi suggeriscono che essa sia in realtà una patologia diffusa, ma

spesso sottodiagnosticata. Ad esempio, Castaño et al. ha dimostrato grazie all'uso della scintigrafia una prevalenza dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina nel 16% dei pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVI (7), mentre González-López et al. l'ha riscontrata nel 13% dei pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e spessore di parete > 12 mm (8).

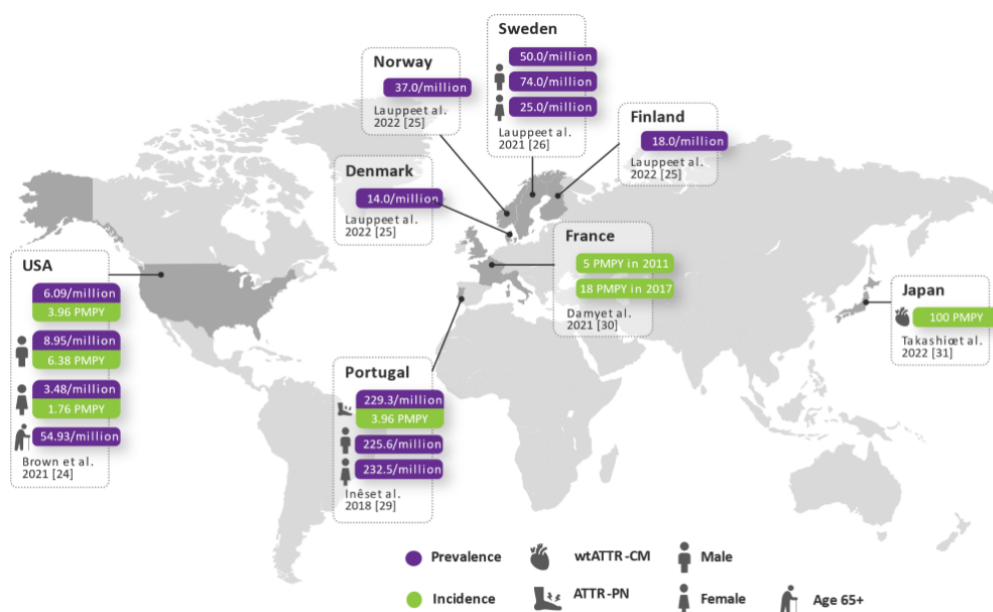
Negli ultimi anni sono stati pubblicati anche dati riguardanti il panorama italiano. Cappelli et al. ha evidenziato una prevalenza in Toscana di 90,3 casi per milione di abitanti per l'amiloidosi da transtiretina wild type (ATTRwt) e di 9,5 casi per milione di abitanti per le forme ereditarie (ATTRh) (9). In Veneto dal 2015 al 2020 si è verificato un aumento delle ospedalizzazioni per amiloidosi del 17% annuo, con una prevalenza nel 2020 di 124.5 casi per milione, specialmente negli uomini di > 65 anni (10).

Il miglioramento delle tecniche diagnostiche e la maggior conoscenza della patologia stanno anche modificando i dati sulla frequenza relativa delle varie sottocategorie. In uno studio su 11006 pazienti del centro nazionale amiloidosi del Regno Unito che hanno ricevuto la diagnosi tra il 1987 e il 2019 è stato riscontrato un aumento del numero dei casi del 670% nel periodo preso in osservazione. In questa coorte l'amiloidosi AL rimane la causa più comune, ma è da notare come l'incidenza dell'ATTRwt sia passata dal 3% nel periodo 1987-2009, al 14% tra il 2010 e il 2015 e al 25% tra il 2015 e il 2019.

L'aumento esponenziale delle diagnosi di ATTRwt ha portato alcuni autori ad ipotizzare che questa sia in realtà la variante più comune e che molti casi non siano riconosciuti ma erroneamente attribuiti a quadri di cardiopatia ipertensiva o ipertrofica (11).

Studi autoptici hanno inoltre dimostrato la presenza di depositi cardiaci di amiloidosi da transtiretina, anche se spesso modesti, in quasi il 25% dei soggetti di età superiore agli 80 anni (12). La prevalenza aumenta nei soggetti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (13).

Esistono anche forme ereditarie di ATTR, dovute a mutazioni genetiche trasmesse in maniera autosomica dominante con penetranza incompleta. Esistono almeno 140 varianti codificate, anche se non tutte patogenetiche (14). Esse possono insorgere ex novo o essere endemiche in alcune popolazioni (15). Ad esempio, si stima che la variante genetica Val122Ile sia presente in circa il 3,4% degli afroamericani, ovvero circa 1,5 milioni di soggetti, che sono quindi a maggior rischio di sviluppare la patologia (16,17). La mutazione Val30Met, considerata la più frequente in pazienti con polineuropatia (18), è endemica in Portogallo, dove ha una prevalenza di 22,9 casi su 100 000 abitanti, Svezia e Giappone (15). In alcune regioni italiane, quali Sicilia, Puglia, Lazio, Piemonte e l'appennino tosco-emiliano, sono stati identificati dei cluster per alcune mutazioni, quali Ile68Leu (19), Val30Met (20), ma anche Glu89Gln, Phe64Leu, Thr49Ala (21).



**Figura 1.** Prevalenza e incidenza dell'amiloidosi da transtiretina nella popolazione generale

La patologia colpisce principalmente uomini di età > 70 anni, specialmente nelle forme wild type (22). Alcune varianti genetiche sono associate ad un esordio più precoce della malattia, come la mutazione Val30Met early onset, che colpisce individui di < 50 anni (anche se in questo caso l'elemento clinico

caratteristico è la polineuropatia) (23), o la The60Ala, che può manifestarsi già dall'età di 45 anni (24).

## **2.3. Classificazione**

La prima grande distinzione riguarda la differenza tra le amiloidosi sistemiche e le amiloidosi localizzate.

Nelle forme sistemiche i precursori delle fibrille sono espressi e secreti in sedi diverse da quelle di accumulo e spesso sono coinvolti più sistemi. La deposizione di amiloide è inoltre extracellulare (25). Tra gli esempi più comuni di questa categoria compaiono l'amiloidosi AL e l'amiloidosi da transtiretina (3).

Le forme localizzate invece sono caratterizzate da una produzione in loco della proteina, con interessamento di un singolo organo o tessuto. Tra queste vengono ricordate le amiloidosi cerebrali, quali la malattia di Alzheimer con l'accumulo di beta amiloide o il morbo di Parkinson con l'accumulo di alfa sinucleina (26), oppure l'amiloidosi da beta 2 microglobulina, tipica dei pazienti in dialisi e caratterizzata da depositi articolari e periarticolari della proteina (27).

Un'altra classificazione distingue le amiloidosi in ereditarie, ovvero associate a mutazioni geniche che alterano la conformazione proteica o i sistemi di degradazione delle proteine mal ripiegate con quindi accumulo dei precursori, e acquisite, dovute a vari fattori quali età, infiammazione, dialisi o gammopatie monoclonali (3).

## **2.4. Patogenesi**

Nonostante i precursori dell'amiloide siano molteplici, i meccanismi patogenetici sono simili. Normalmente, le catene polipeptidiche vanno incontro poco dopo la loro sintesi ad un cambio conformazionale che ne

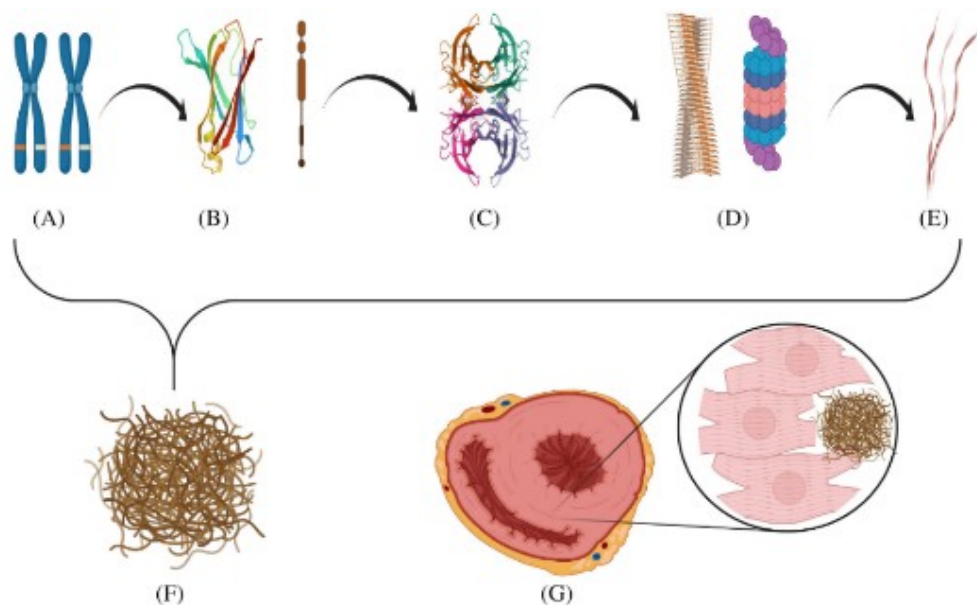
determina il ripiegamento e quindi l'acquisizione della struttura tridimensionale.

Tipicamente questo è un processo intracellulare in cui si formano specifici legami intramolecolari che permettono di stabilizzare la proteina. A livello extracellulare la proteina può essere sottoposta a vari stimoli denaturanti che ne alterano la conformazione, come ad esempio riduzione del pH, anomalie della proteolisi, mutazioni puntiformi o alterazioni post-trascrizionali quali fosforilazione, ossidazione o glicazione (28); tuttavia, a questa perturbazione solitamente segue un rapido ritorno alla struttura originale. Durante questo processo di unfolding proteico vengono però esposti dei residui idrofobi normalmente nascosti, evento che aumenta la tendenza all'autoaggregazione.

Inoltre il cambio conformazionale amplifica la sensibilità alle endopeptidasi, che mediante tagli proteolitici possono aumentare la destabilizzazione e la denaturazione delle proteine e in alcuni casi ridurre la capacità di ritorno alla normale configurazione proteica (29).

Le proteine amiloidogeniche sembrano avere una maggior tendenza all'autoaggregazione durante questi cambiamenti del folding. In particolare, esse assumono una conformazione a beta foglietto, che ne favorisce l'aggregazione in protofilamenti e poi in fibrille insolubili che non riescono ad essere degradate e quindi si accumulano (28).

Il danno dipende sia dall'alterazione dell'architettura tissutale sia dal danno citotossico diretto da parte dei depositi di amiloide (30).



**Figura 2.** Step nella formazione dell'amiloide

### 2.4.1. Amiloidosi da transtiretina

La transtiretina è una proteina tetramericata prodotta dal fegato che trasporta gli ormoni tiroidei e la proteina legante il retinolo (RBP) nel sangue. Nei pazienti con amiloidosi i tetrameri si dissociano in monomeri, che tendono ad aggregarsi e a formare fibrille in vari organi e tessuti. Questa dissociazione può dipendere da cambi conformazionali che possono essere dovuti a singole sostituzioni amminoacidiche, come nel caso delle forme ereditarie di ATTR, o meccanismi più complessi, come avviene nelle forme wild type (31,32).

Non è ben chiaro come o perché la transtiretina wild type diventi instabile e precipiti, ma l'età avanzata sembra avere un ruolo fondamentale. L'età media di insorgenza è infatti intorno ai 75 anni. Uno dei meccanismi ipotizzati è la riduzione della funzionalità dei sistemi di degradazione delle proteine mal ripiegate (33).

## 2.5. Clinica

L'amiloidosi da transtiretina è una patologia sistemica che può interessare vari organi e apparati con grande variabilità tra gli individui affetti. Le manifestazioni cliniche dipendono dal tipo di fibrilla, dalla mutazione e dall'età di presentazione (34). I distretti più colpiti sono il sistema cardiovascolare e nervoso, ma possono essere interessati anche il tratto gastrointestinale, il rene e l'occhio.

Il coinvolgimento cardiaco si manifesta principalmente come scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata (8), in particolare con ortopnea, dispnea parossistica notturna, astenia, intolleranza allo sforzo, ritenzione di liquidi (17). Nelle fasi avanzate di malattia fino a un terzo dei pazienti potrebbe progredire verso uno scompenso a frazione di eiezione ridotta (35).

L'amiloide si può accumulare anche sulle valvole, in particolare sulla valvola aortica, determinando una stenosi che può peggiorare lo scompenso (36).

L'amiloidosi è anche associata ad aritmie, in particolare fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, flutter atriale e blocchi atrioventricolari (37). Longhi et al. ha riscontrato la presenza di fibrillazione atriale nel 15% di una coorte di 262 pazienti con amiloidosi cardiaca, con una prevalenza variabile in base alla sottocategoria. Essa si aggira infatti intorno al 40% nei pazienti con ATTRwt, all'11% in quelli con ATTRh e al 9% in quelli con AL (38). Si ipotizza che l'aumento delle pressioni di riempimento dovuto alla maggior rigidità delle camere cardiache e la conseguente dilatazione atriale siano alla base dello sviluppo di questa aritmia (39). I pazienti con amiloidosi e fibrillazione atriale sono più soggetti allo sviluppo di fenomeni tromboembolici, con presenza di trombi atriali nonostante una adeguata terapia anticoagulante (40,41). Alcuni casi sono stati riportati in pazienti con amiloidosi con ritmo sinusale (42).

L'interessamento del sistema cardiocircolatorio va sospettato anche in caso di ipertensione che si risolve spontaneamente nel tempo o in pazienti con

intolleranza agli inibitori del SRAA, quali sartani, ACE-inibitori o beta bloccanti (43).

È stato osservato come nelle forme ereditarie vi siano vari fenotipi clinici. In particolare i pazienti con mutazione Val30Met mostrano una maggior tendenza alla polineuropatia, quelli con Val122Ile e Leu111Met hanno tipicamente un coinvolgimento cardiaco, mentre quelli con Glu89Gln mostrano un fenotipo misto (23).

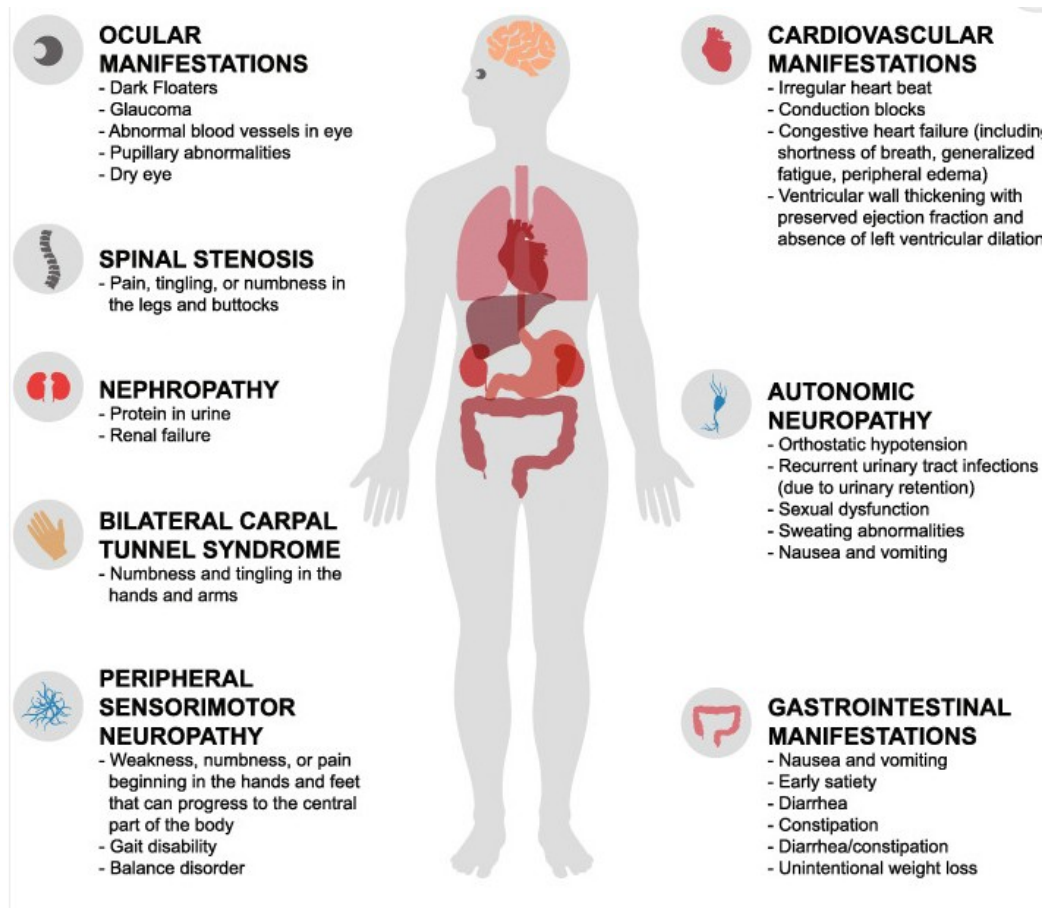
Un altro sintomo comune è la neuropatia, che può essere una polineuropatia sensorimotoria, una neuropatia focale come la sindrome del tunnel carpale o una neuropatia autonoma (18). L'interessamento neurologico è particolarmente comune in alcune forme di amiloidosi ereditaria, in particolare in quelle con mutazione Val30Met, costituendo il quadro di polineuropatia familiare amiloide (TTR-FAP). Essa è una neuropatia sensitivo-motoria lunghezza dipendente delle piccole fibre con coinvolgimento autonomo che si manifesta inizialmente con dolore neuropatico degli arti inferiori, con poi perdita della sensibilità e infine debolezza muscolare, che portano a difficoltà a camminare fino alla necessità di utilizzare una sedia a rotelle negli spostamenti (44). La perdita della sensibilità dolorifica può favorire la formazione di ulcere plantari, similmente alla neuropatia diabetica (45). La compromissione del sistema nervoso autonomo può determinare diarrea, impotenza o ipotensione ortostatica. La disfunzione erettile, in particolare, può precedere i sintomi sensitivi (14).

La transtiretina si deposita nel legamento trasverso del carpo, facilitando la compressione nervosa (14). Fino al 48% dei pazienti con ATTRwt hanno una storia di tunnel carpale, che precede la comparsa dei sintomi cardiaci nel 77% dei casi e con una mediana di 8 anni prima della diagnosi di amiloidosi (46). Similmente, l'accumulo a livello del canale spinale può determinare stenosi lombare (47).

Il coinvolgimento gastrointestinale è stato descritto principalmente nelle forme ereditarie di amiloidosi da transtiretina, specialmente nei pazienti con

esordio precoce della malattia. Sazietà precoce e perdita involontaria di peso sono i sintomi più comuni, in particolare nei soggetti con mutazioni Val30Met, e determinano un peggioramento significativo della qualità della vita e dello stato nutrizionale. Tale sintomatologia tuttavia non è stata riscontrata nei pazienti con forme di ATTRwt (48).

Nelle forme ereditarie sono stati osservati anche sintomi oculari che dipendono dalla produzione di transtiretina da parte dell'epitelio pigmentato retinico e si manifestano principalmente con opacità vitreali e glaucoma, che impattano negativamente sulla qualità della vita (49).

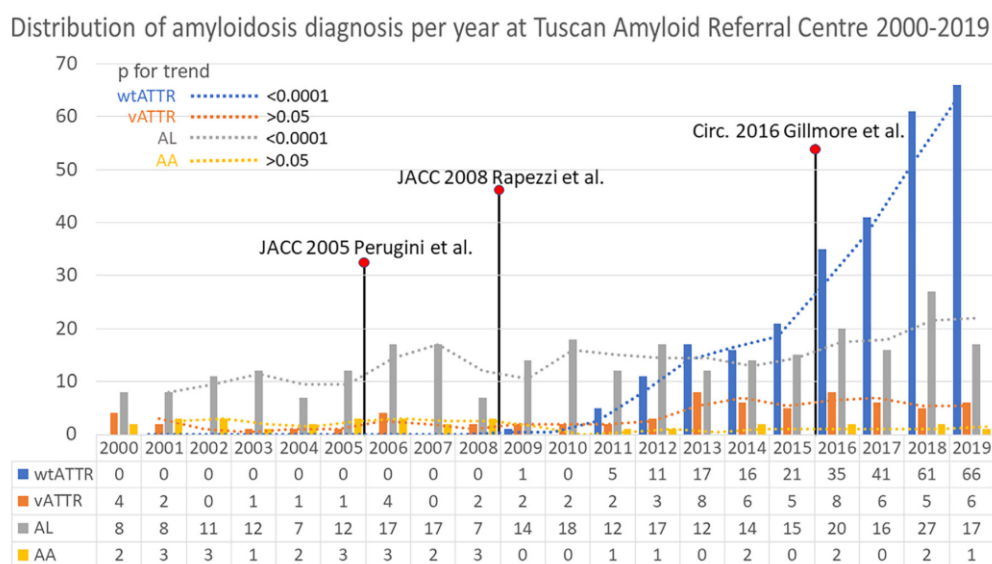


**Figura 3.** Sintomatologia dell'ATTR

## 2.6. Diagnosi

Per molti anni la metodica principale, nonché spesso l'unica, per la diagnosi di amiloidosi è stata l'analisi istologica del pezzo biotico, con la dimostrazione dei depositi di amiloide con birifrangenza verde mela alla luce polarizzata dopo colorazione con Rosso Congo. La sottocategorizzazione delle varie tipologie di amiloide veniva poi completata mediante immunistochemica o spettrofotometria di massa (50). Benché queste tecniche rimangano ancora il gold standard, oggi vengono utilizzate sempre più spesso metodiche non invasive per il riconoscimento della patologia.

Nelle ultime due decadi infatti sono state introdotte due grandi innovazioni diagnostiche per quanto riguarda l'amiloidosi da transtiretina: la scintigrafia ossea nel 2005 (51), con la descrizione della sua utilità clinica per la diagnosi non invasiva dell'ATTR nel 2008 (52), e l'algoritmo di Gilmore nel 2016 (53). Questo ha portato ad un aumento esponenziale dei casi riconosciuti di ATTR (54,55), che sembrano ora essere la forma più diffusa (55).



**Figura 4.** Distribuzione delle diagnosi di amiloidosi nel centro di riferimento dell'amiloidosi della Toscana

## 2.7. Marcatori sierici

È possibile distinguere marcatori sierici specifici e aspecifici. Tra quelli aspecifici vanno ricordati i peptidi natriuretici, misurabili come BNP o NT-pro-BNP, e le troponine cardiache (cTn). Benché i peptidi natriuretici siano elevati in tutti i casi di scompenso cardiaco, nell'amiloidosi è possibile riscontrare livelli sproporzionatamente aumentati dovuti alla compressione diretta dei miocardiociti da parte dei depositi di amiloide e per le alte pressioni di riempimento (56). La valutazione seriata dell'NT-pro-BNP ha inoltre un valore prognostico (57) e di risposta alla terapia (58). I livelli di troponina invece subiscono tipicamente un lieve rialzo che si mantiene nel tempo (56).

I markers specifici per l'amiloidosi AL invece consistono nella quantificazione delle catene leggere libere sieriche ed urinarie e nel rapporto tra catene kappa e lambda. Una anomalia di tale rapporto, identificata con un valore  $< 0,26$  o  $> 1,65$ , è presente in più del 90% dei casi non trattati di AL (59), mentre un aumento delle catene leggere libere, benché caratteristico, non è esclusivo dell'amiloidosi da catene leggere, poiché può essere riscontrato anche in pazienti con ATTRwt ed MGUS (60). Per questo motivo la diagnosi definitiva di amiloidosi AL può essere confermata solo mediante esame bioptico del grasso addominale, di un organo coinvolto o endomiocardica (56).

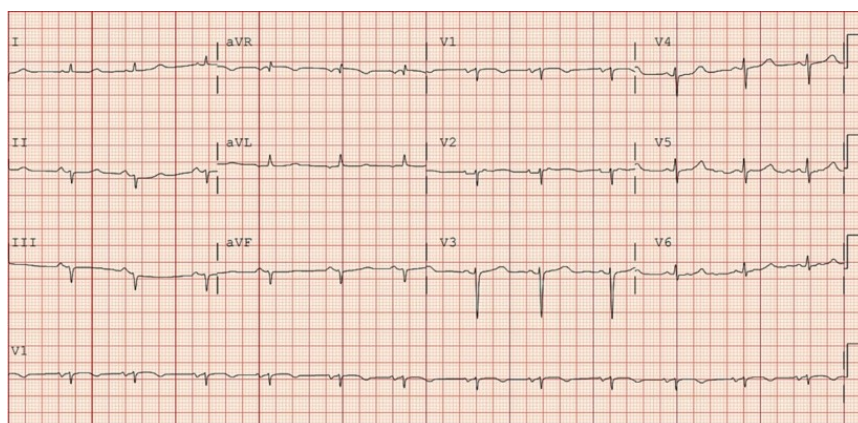
## 2.8. Elettrocardiografia

I rilievi elettrocardiografici classicamente riscontrati dell'amiloidosi consistono in una riduzione dei voltaggi periferici con scarsa progressione dell'onda R nelle precordiali (61). Questo pattern tende ad essere più presente nell'amiloidosi AL rispetto all'amiloidosi da transtiretina, dove meno del 40% dei soggetti con diagnosi confermata all'istologia presenta l'abbassamento dei voltaggi (62).

I pazienti con mutazione Val122Ile tendono ad avere voltaggi più bassi rispetto a quelli con ATTRwt, ma anche tra di essi questo non è un riscontro estremamente frequente (22).

Le onde P tendono ad avere un'altezza normale ma con anomalie morfologiche e maggior larghezza, a dimostrare una alterazione della conduzione inter o intra-atriale dovuta alla deposizione di amiloide (56).

Un rilievo in realtà più frequente rispetto ai bassi voltaggi è il pattern pseudoinfartuale, anch'esso più presente nelle amiloidosi AL (22), probabilmente dovuto al deposito di amiloide nei piccoli vasi intramiocardici (61) e riscontrabile anche a coronarie indenni. Fibrillazione atriale e disturbi di conduzione sono altri riscontri comuni (63).



**Figura 5.** ECG di un paziente con amiloidosi. Notare i bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche

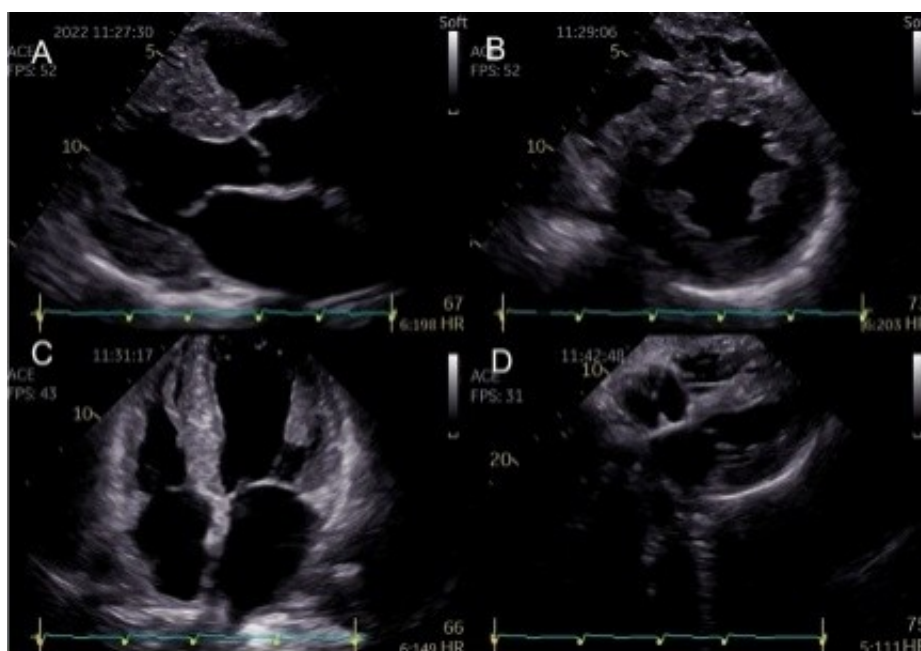
## 2.9. Ecocardiografia

L'elemento caratteristico dell'amiloidosi cardiaca è la cardiomiopatia restrittiva, dovuta alla presenza di depositi interstiziali di amiloide che determinano alterazioni del metabolismo cellulare, del trasporto del calcio, della regolazione recettoriale e anche edema cellulare (61).

Gli accumuli di amiloide portano ad un aumento dello spessore delle pareti cardiache, che in questi pazienti quindi non è dovuto ad una vera ipertrofia

dei miocardiociti (17). In particolare si riscontra un ispessimento biventricolare concentrico della parete cardiaca (59), con spessore della parete ventricolare sinistra di almeno 12 mm, ma che può arrivare anche oltre i 18 mm, specie nelle amiloidosi ATTR (56).

L'aumento dell'ecogenicità miocardica, noto come granular sparkling, ha una sensibilità dell'87% e una specificità dell'81% nella diagnosi dell'amiloidosi cardiaca, specificità che aumenta ulteriormente in caso di concomitante ispessimento atriale (64). Sono di comune riscontro anche l'ingrandimento bi-atriale e l'ispessimento del setto interatriale (59), con una riduzione del volume ventricolare (65). I depositi di amiloide rendono la superficie endocardica dell'atrio irregolare, fatto che, insieme alla riduzione della gittata cardiaca, può portare alla formazione di trombi atriali anche in assenza di aritmie (42). Frequenti anche l'ispessimento delle valvole atrio-ventricolari, che in genere ha scarse conseguenze cliniche (59). A volte possono essere presenti piccoli versamenti pleurici o pericardici (62).

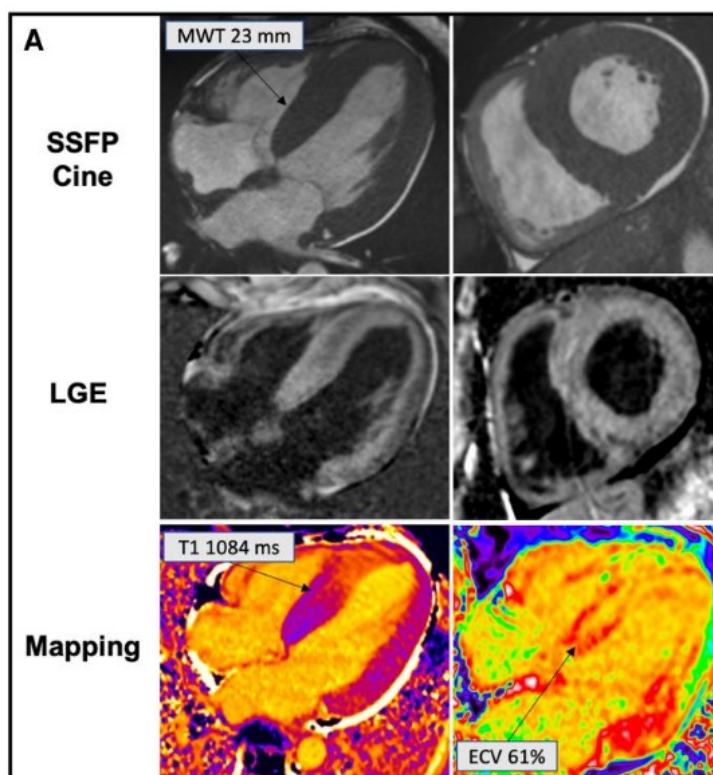


**Figura 6.** Ecocardiografia di un cuore con amiloidosi. Notare l'ispessimento e l'iperecogenicità delle pareti

## 2.10. Risonanza magnetica

La risonanza magnetica cardiaca è uno strumento fondamentale nella valutazione del coinvolgimento cardiaco nei pazienti con amiloidosi, utile sia nella fase diagnostica che nel monitoraggio della risposta terapeutica (65). Essa è importante soprattutto nella diagnosi differenziale in individui con ipertrofia e/o aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra, perché è in grado di distinguere tra patologie cellulari o interstiziali (66).

I depositi di amiloide determinano un aumento dello spazio extracellulare, che può essere visualizzato come un'area di Late Gadolinium Enhancement (LGE) in immagini pesate in T1 (67). La presenza di LGE subendocardico diffuso ha una specificità del 95% per l'amiloidosi cardiaca (68), anche se il pattern transmurale diffuso è più comune, specialmente nei pazienti con ATTR (59).



**Figura 7.** Risonanza magnetica di un paziente con amiloidosi cardiaca da transtiretina

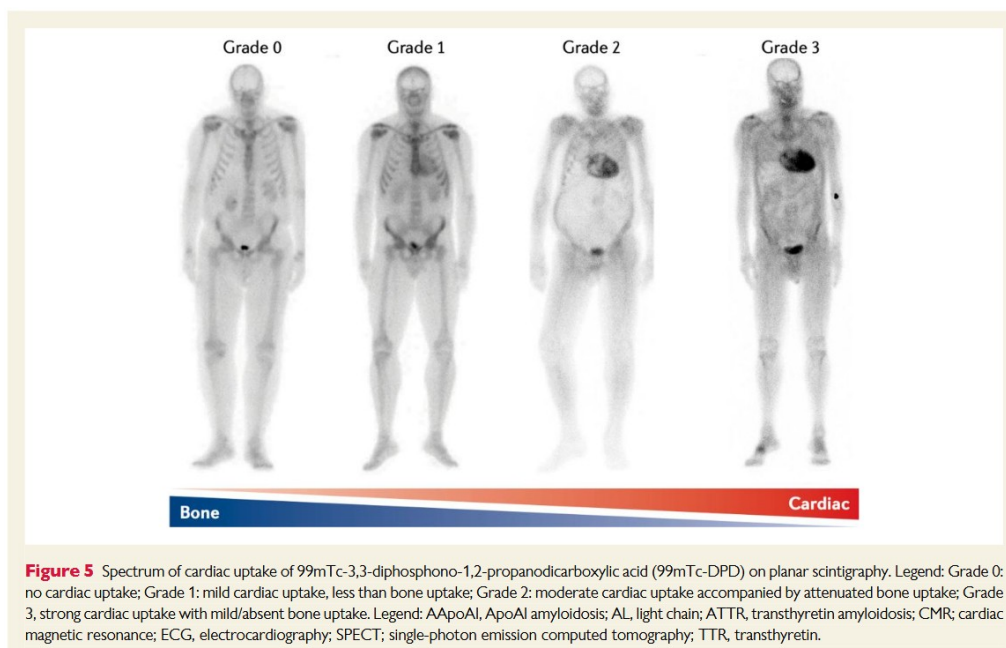
## 2.11. Scintigrafia

La scintigrafia miocardica con tracciante osseo è uno degli esami cardine nella diagnosi di amiloidosi da transtiretina (69). Essa presenta diversi vantaggi, quali elevata specificità, facilità di accesso, costo relativamente basso e capacità di identificare i depositi di amiloide nel miocardio prima che essi determinino un aumento dello spessore delle pareti cardiache o una riduzione dei voltaggi, anticipando quindi la manifestazione clinica (53).

Alcuni studi suggeriscono che la captazione del tracciante da parte degli accumuli di amiloide dipenda dalla presenza di microcalcificazioni, tipicamente più abbondanti nell'amiloidosi da transtiretina che in quella da catene leggere (70). Tuttavia queste microcalcificazioni possono essere presenti anche in altre condizioni, quali calcificazioni metastatiche (71) o altre forme di amiloidosi, compresa l'AL (72). Per questo motivo la scintigrafia da sola non è sufficiente per la diagnosi definitiva, ma va correlata con i risultati degli esami ematologici, all'imaging cardiaco e alla valutazione genetica (73).

Il test può essere svolto utilizzando tre radiotraccianti contenenti tecnezio: Tecnezio-99m pirofosfato ( $^{99m}\text{Tc-PYP}$ ), Tecnezio-99m difosfonato ( $^{99m}\text{Tc-DPD}$ ) e Tecnezio-99m idrossimetilene difosfonato ( $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ ) (74). Vengono iniettati 25 mCi di farmaco e dopo una o tre ore vengono acquisite immagini planari e con tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT).

L'uptake del radiotracciante da parte del miocardio viene valutato mediante il Perugini score (51), che distingue quattro gradi confrontando la captazione cardiaca con quella ossea. Nel grado 0 non c'è uptake cardiaco e la captazione costale è nella norma. Nel grado 1 la captazione miocardica è inferiore a quella costale, nel grado 2 è pari e nel 3 è superiore. L'esame viene ritenuto positivo con un punteggio di 2 o 3, mentre il grado 1 richiede ulteriori valutazioni.



**Figura 8.** Immagini di scintigrafie ossee che mostrano i quattro gradidi captazione del tracciante

## 2.12. Test genetico

La valutazione genetica per la ricerca delle mutazioni del gene della transtiretina è ormai considerata un esame imprescindibile per il corretto inquadramento del paziente con amiloidosi ATTR, in particolare per distinguere le forme wild type da quelle ereditarie e, in caso di positività a queste ultime, per l'identificazione della specifica mutazione (75). Lo studio delle alterazioni genetiche può dare informazioni sulla prognosi, migliorare la gestione del paziente e influenzare le opzioni terapeutiche (76).

Il paziente viene seguito da personale esperto, come uno specialista di genetica medica, sia prima che dopo il test. Il colloquio pre-test serve a ricostruire la storia familiare, se possibile per almeno tre generazioni, e valutare il fenotipo della malattia. L'esame è indicato in pazienti con una diagnosi confermata o sospetta di una patologia cardiovascolare a substrato ereditario o in individui con un rischio a priori elevato in quanto è già stata rilevata una variante patogenetica in un familiare (77). È importante far

comprendere all'assistito l'intrinseca incertezza correlata alla valutazione genetica.

Le varianti riscontrate possono essere distinte in cinque categorie: benigne, probabilmente benigne, di incerto significato (VUS), probabilmente patogenetiche (LP) e patogenetiche (78). Il test viene considerato positivo se la mutazione risulta essere patogenetica o probabilmente patogenetica. L'interpretazione diventa più difficile in caso di variante di incerto significato, poichè la mutazione non soddisfa i criteri per poter essere definita benigna, ma allo stesso tempo non si può escludere che essa sia una alterazione patogenetica non ancora riconosciuta dalla letteratura. Il paziente va informato riguardo alla possibilità di un test VUS e seguito nel percorso diagnostico-terapeutico. Viste le nuove scoperte in ambito di genetica medica, in un paziente con valutazione genetica dubbia ma clinica indicativa per una patologia a trasmissione genetica potrebbe essere indicato ripetere il test dopo almeno 5 anni (79).

È importante che i risultati dell'esame vengano valutati attentamente nel contesto clinico e da personale adeguatamente formato, nell'ambito di una visita di genetica medica. Ad esempio pazienti risultati positivi ma asintomatici potrebbero non sviluppare la malattia o svilupparla in maniera diversa dai familiari, poiché l'amiloidosi ereditaria da transtiretina è sì trasmessa per via autosomica dominante, ma ha penetranza incompleta ed espressività variabile (75). Per lo stesso motivo tutti i soggetti con amiloidosi da transtiretina confermata devono essere sottoposti a test genetico indipendentemente dalla familiarità, in quanto potrebbero essere il primo caso riconosciuto o clinicamente manifesto di una ATTRh (43).

## **2.13. Biopsia**

L'esame bioptico rimane un test fondamentale nella diagnosi dell'amiloidosi AL e nei casi in cui anche dopo un attento workup rimane un dubbio diagnostico (73). La biopsia endomiocardica con colorazione con Rosso

Congo ha una sensibilità e una specificità quasi del 100% nel rilevare i depositi di amiloide, ed è dunque ancora considerata il gold standard, ma è un esame invasivo, che richiede personale specializzato e con un rischio intrinseco, anche se non molto elevato, di complicanze (43). Nell'amiloidosi da transtiretina l'analisi istologica di organi non coinvolti clinicamente, come ad esempio il grasso addominale, non è indicata in quanto ha una bassa sensibilità, intorno al 45% per l'ATTRh e al 15% per l'ATTRwt (80).

Per dimostrare la presenza di amiloidosi il preparato istologico va allestito e colorato con Rosso Congo, poi valutato al microscopio a luce polarizzata. I depositi di amiloide assumono un colore verde mela. È necessaria poi una valutazione immunohistochimica o con spettrofotometria di massa per comprendere la natura delle fibrille e quindi dare una diagnosi eziologica (43).

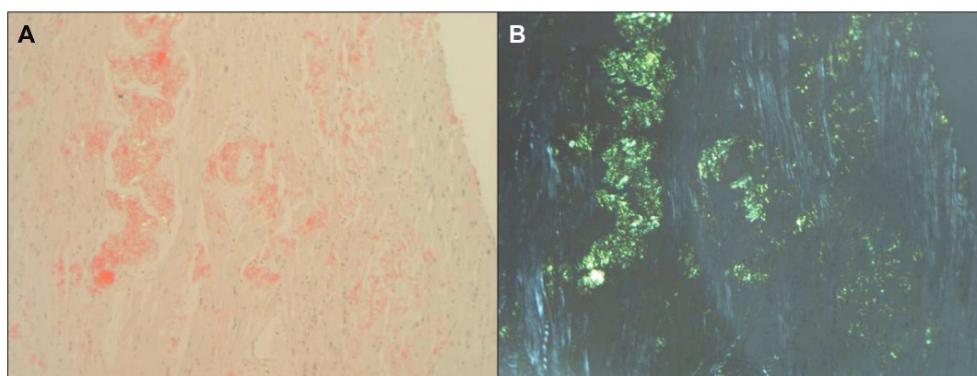


Figure 1. Congo Red staining of myocardial tissue from a patient with amyloid cardiomyopathy. A, Light microscopy; B, polarized light microscopy, 400× magnification.

**Figura 9.** Depositi di amiloide colorati con rosso Congo e visualizzati con microscopio a luce ottica (A) e a luce polarizzata (B)

## 2.14. Iter diagnostico

Secondo il position statement dell'ESC working group on myocardial and pericardial diseases del 2021 (69), la diagnosi di amiloidosi parte dal sospetto clinico, che sorge quando vengono riscontrati uno spessore della parete del ventricolo sinistro di almeno 12 mm e almeno una red flag o scenario clinico tipico. Benché infatti l'ecocardiografia sia utile per la valutazione dello

scompenso cardiaco, non è da sola sufficientemente sensibile o specifica per la diagnosi di amiloidosi cardiaca (81).

Tra le red flags vengono inserite sia alterazioni cardiache, come scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata in soggetti di almeno 65 anni, stenosi aortica in pazienti  $\geq 65$  anni, LGE subendocardico o transmurale, riduzione del voltaggio del QRS rispetto alla massa ventricolare, pseudo onde Q e disturbi di conduzione atrioventricolare, sia manifestazioni sistemiche. Tra queste vengono ricordate la polineuropatia periferica, la sindrome del tunnel carpale bilaterale, la rottura del tendine bicipitale, la disfunzione autonoma, l'ipotensione, la proteinuria e le ecchimosi cutanee.

In presenza quindi di un sospetto di amiloidosi è opportuno procedere con uno screening per proteine monoclonali, che comprende la valutazione del rapporto tra le catene leggere libere sieriche e l'immunofissazione delle proteine sieriche e urinarie, e con la scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc-PYP}$ , o in alternativa con DPD o HMDP.

I risultati di questi test possono portare a quattro scenari. In caso di scintigrafia negativa (Perugini 0) e screening ematologico negativo la probabilità di amiloidosi cardiaca è molto bassa e la diagnosi può essere esclusa. Tuttavia, in caso di Perugini 1 e permanente sospetto clinico può essere indicata la biopsia endomiocardica in quanto alcuni rari casi di ATTRh potrebbero risultare negativi alla scintigrafia.

Qualora invece la scintigrafia dimostrasse un coinvolgimento cardiaco (Perugini 2 o 3) e le proteine monoclonali fossero negative può essere posta la diagnosi di amiloidosi cardiaca ATTR. È a questo punto necessaria una valutazione genetica per escludere le forme ereditarie.

Se la scintigrafia risulta negativa e almeno uno dei test ematologici è alterato è importante escludere una amiloidosi AL, per cui sono indicati una visita ematologica, una cardio RM per confermare il coinvolgimento cardiaco e la biopsia degli organi coinvolti per la conferma istologica e la tipizzazione della malattia.

Infine, in caso di positività sia alla scintigrafia che agli esami per le catene monoclonali la diagnosi definitiva può essere fatta unicamente mediante inquadramento istologico, di solito mediante biopsia endomiocardica, ricordando che possono esistere casi di sovrapposizione di vari quadri di amiloidosi, ad esempio AL e ATTR o ATTR e MGUS

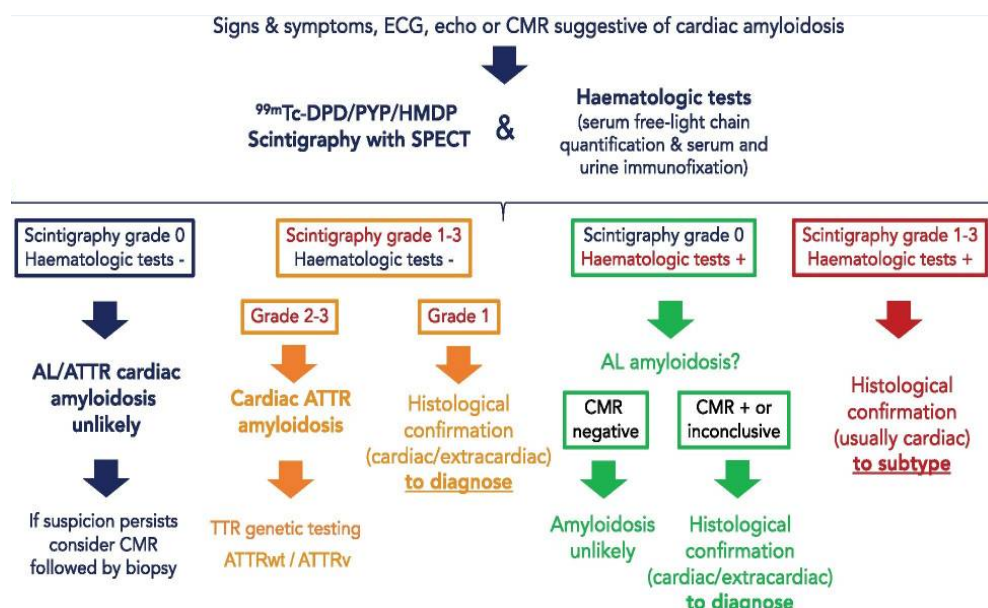


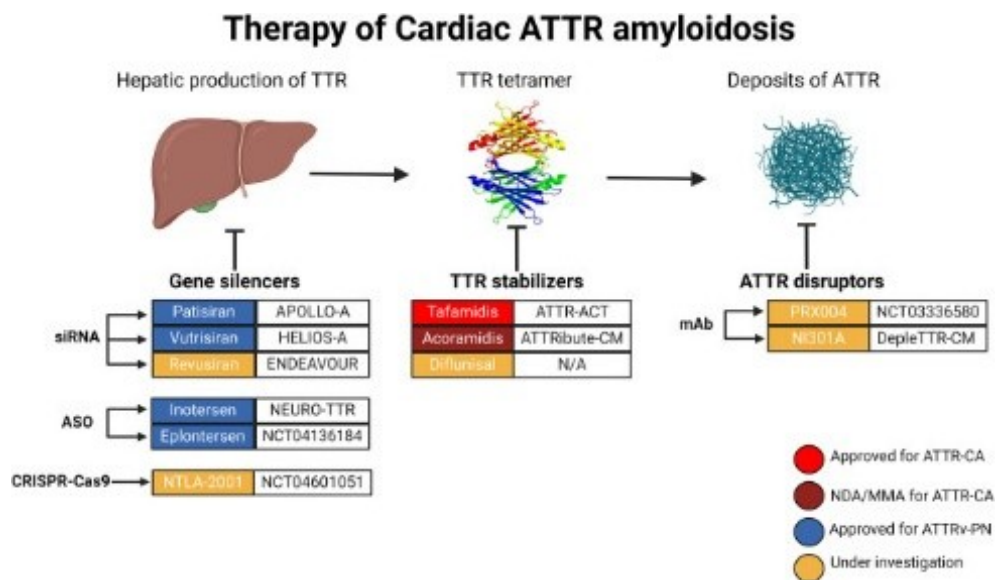
Figura 10. Iter diagnostico dell'amiloidosi cardiaca

## 2.15. Trattamento

Il primo e per molto tempo unico trattamento eziologico per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina è stato il trapianto di fegato, con l'obiettivo di rimuovere la fonte primaria di produzione della transtiretina mutata (81). Questo approccio oggi è stato abbandonato sia per la sua scarsa efficacia, in quanto non previene l'accumulo di transtiretina wild type prodotta dal nuovo fegato, sia per l'approvazione di nuovi approcci terapeutici (82).

Negli ultimi dieci anni infatti vi è stata una rivoluzione nella gestione della malattia grazie allo sviluppo di farmaci specifici che permettono di ridurre la mortalità e migliorare la qualità della vita (83). Essi vengono distinti in due grandi categorie, gli stabilizzatori della transtiretina e i silenziatori genici, i quali possono essere small interfering RNA o oligonucleotidi antisenso (35).

Ulteriori e promettenti approcci terapeutici, quali l'editing genetico o farmaci per disgregare le fibrille, sono in via di sviluppo (82).



**Figura 11.** Bersagli molecolari dei farmaci per l'amiloidosi da transtiretina

Accanto a questi rimane comunque indicata una terapia di supporto per migliorare sintomi quali scompenso cardiaco, dolore neuropatico o disfunzione autonoma, aritmie.

Per quanto riguarda il trattamento dello scompenso cardiaco il cardine della terapia è costituito dai diuretici, in particolar modo dai diuretici dell'ansa e dagli SGLT2 (84). L'Expert consensus dell'ACC del 2023 raccomanda una maggior attenzione in questi pazienti quando si utilizzano beta bloccanti o ACE-inibitori, in quanto potrebbero essere mal tollerati, mentre riconosce il probabile beneficio dello spironolattone (85). Se titolati con attenzione gli ARNI possono essere presi in considerazione per questi pazienti (86). L'utilizzo di calcio-antagonisti non-diidropiridici e di digitalici va riservato a casi estremamente selezionati, in quanto possono peggiorare la disfunzione diastolica e aumentare il rischio di blocchi atrioventricolari (87).

Vista l'aumentata tendenza alla formazione di trombi interatriali, Donnellan et al. non ha dimostrato una associazione tra il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e la presenza di trombi nell'auricola sinistra all'ecocardiogramma

transesofageo, per cui è stato proposto di iniziare una terapia anticoagulante in tutti i pazienti con amiloidosi ed FA (88).

### **2.15.1. Stabilizzatori della transtiretina**

Gli stabilizzatori della transtiretina sono farmaci che inibiscono la dissociazione della proteina in monomeri, e quindi la formazione delle fibrille (82). Rallentano la progressione della malattia e sono particolarmente utili nei pazienti in stadi iniziali, in quanto non riducono i depositi già formati (89). All'interno di questa classe sono contenuti il tafamidis, l'acoramidis e il diflunisal.

Il tafamidis è stato il primo farmaco efficace di questa categoria, inizialmente approvato per l'ATTRh con polineuropatia (90) e successivamente per il coinvolgimento cardiaco sia nelle forme ereditarie che wild type (83). Viene somministrato per via orale ed è tipicamente ben tollerato (91). Esso stabilizza la transtiretina legandosi al sito di trasporto del T4 (92). Nella fase 3 dello studio ATTR-ACT, in cui ne è stata valutata l'efficacia su 441 pazienti con ATTR-CA confrontandolo con un placebo, esso ha determinato in un periodo di 30 mesi una riduzione della mortalità per tutte le cause del 30%, una calo delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, e un rallentamento della progressione della malattia, valutato sia in termini di miglioramento delle capacità funzionali, analizzate con 6-minute walking test (6MWT) e Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS), che di funzionalità cardiaca, con miglioramento dei parametri ecocardiografici e laboratoristici (83). Questi risultati sono stati confermati anche in ulteriori studi open-label long-term extension, dove l'utilizzo del tafamidis è stato validato anche in soggetti di età superiore agli 80 anni. Benché gli effetti siano maggiori nei pazienti con NYHA II, anche quelli con NYHA III hanno ottenuto un beneficio dalla terapia. (93)

L'acoramidis agisce legandosi alla transtiretina con una maggior affinità rispetto al tafamidis e mima la variante protettiva T119M, stabilizzando la

proteina grazie a legami idrogeno tra i residui di serina 117 (94). Viene anche questo somministrato per via orale e nello studio ATTRIBUTE-CM è stato valutato contro un placebo in maniera randomizzata e in doppio cieco. Su 632 pazienti i 421 che hanno ricevuto il farmaco hanno mostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause e delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, un rallentamento nel peggioramento del 6MWT, del KCCQ-OS e dei livelli sierici di NT-pro-BNP (95).

Il diflunisal è un antinfiammatorio non steroideo che ha dimostrato un effetto stabilizzatore della transtiretina in vitro, tuttavia la sua efficacia clinica nel trattamento della ATTR-CM è modesta e associata ad un certo rischio di danno renale e gastrointestinale, per cui non è correntemente un farmaco di prima linea (96).

## **2.15.2. Silenzianti genici della transtiretina**

L'obiettivo di questi farmaci è ridurre la sintesi intraepatica di transtiretina e ciò può essere ottenuto mediante l'utilizzo di small interfering RNA (siRNA), come avviene con patisiran o vutrisiran, o con oligonucleotidi antisenso, quali inotersen o eplontersen.

### **2.15.2.1. Small interfering RNA**

Il patisiran è stato il primo siRNA sviluppato per l'amiloidosi da transtiretina. È costituito da un RNA a doppio filamento contenuto in una nanoparticella lipidica che viene trasportato nel citoplasma dell'epatocita, dove è scisso in un RNA a singolo filamento che si lega all'RNA della transtiretina. Questo attiva la proteina argonata, che degrada l'mRNA e quindi blocca la produzione di transtiretina (97). Nello studio in doppio cieco randomizzato di fase 3 APOLLO-B 181 pazienti con ATTR-CM hanno ricevuto 0,3 mg/kg di patisiran in infusione ogni 3 settimane per 12 mesi e rispetto al gruppo trattato con placebo hanno dimostrato un rallentamento nel peggioramento della capacità funzionale, valutato con 6MWT e KCCQ-OS. Non hanno tuttavia dimostrato un miglioramento negli endpoint secondari, cioè riduzione della

mortalità e delle ospedalizzazioni per tutte le cause e delle visite urgenti per scompenso cardiaco (98).

Il vutrisiran è un siRNA di seconda generazione che, grazie alla coniugazione con N-acetilgalattosamina, presenta un'emivita più lunga del patisiran. Viene infatti somministrato per via sottocutanea ogni tre mesi. L'N-acetilgalattosamina gli permette anche di legarsi al recettore delle asialoglicoproteine presente sugli epatociti, veicolando il farmaco nelle cellule che producono transtiretina (99). Negli studi di fase 1 una singola somministrazione ha ridotto i livelli di TTR dell'80%, mantenendo tali risultati anche dopo 90 giorni (100). Il vutrisiran è stato testato nello studio HELIOS-A contro il patisiran, dove ha dimostrato una non inferiorità nel trattamento della polineuropatia da transtiretina (99). Durante lo studio randomizzato a doppio cieco di fase 3 HELIOS-B invece 326 pazienti hanno ricevuto il farmaco e 329 un placebo; il gruppo del vutrisiran ha riportato una riduzione del rischio di morte per tutte le cause e di eventi cardiovascolari ricorrenti ed un rallentamento nel declino delle capacità funzionali, valutate mediante 6MWT e KCCQ-OS (101).

#### **2.15.2.2. Oligonucleotidi antisenso**

L'inotersen è un oligonucleotide antisenso (ASO) che agisce determinando la degradazione dell'mRNA della transtiretina tramite la ribonucleasi H1 (102). È stato il primo ASO approvato da FDA ed EMA per il trattamento della polineuropatia da amiloidosi, dove ha dimostrato un rallentamento della progressione della malattia e un miglioramento della qualità della vita (103). Questi dati derivano dal trial NEURO-TTR, durante i quali è stata studiata anche una sottopopolazione di 108 pazienti con cardiomiopatia da ATTR. In questi tuttavia l'inotersen non ha dimostrato variazioni significative nei parametri ecocardiografici (104).

L'eplotersen ha la stessa sequenza primaria dell'inotersen, ma come il vutrisiran è coniugato con l'N-acetilgalattosamina (105). Sembra avere

un'efficacia 50 volte superiore all'inosersen nel ridurre la produzione epatocitaria di TTR (106). È stato studiato in due trial, il NEURO-TTRansform per la polineuropatia e il CARDIO-TTRansform per la cardiomiopatia. Esso ha dimostrato un rallentamento della polineuropatia e un miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo (107). Tra i soggetti reclutati che avevano anche un coinvolgimento cardiaco è stato visto un miglioramento nella funzione di eiezione e nella gittata cardiaca rispetto al placebo (108). Il CARDIO-TTRansform sta confrontando eplotersen e placebo su 1438 pazienti con ATTR-CA per 140 settimane, ma i risultati non sono ancora stati pubblicati (109).

### **2.15.3. Prospettive future**

L'editing genetico con CRISPR-Cas9 potrebbe essere in futuro una alternativa che permetterebbe di evitare la somministrazione a vita di farmaci. L'ATTR è una patologia che ben si presta a questo tipo di approccio, poiché è sufficiente agire solo sul fegato per ridurre i livelli circolanti di transtiretina e perché il ruolo fisiologico di questa proteina è limitato, per cui gli effetti collaterali dovrebbero essere contenuti (82). È in corso uno studio su NTLA-2001, una terapia di gene editing in vivo che in modelli murini ha permesso con una sola infusione endovenosa di riprogrammare il gene TTR negli epatociti riducendo la produzione di transtiretina mutata o wild type del 95%, mantenendo tali livelli per almeno 12 mesi e senza alterazioni epatocitarie (110). NTLA-2001 consiste in un sistema di trasporto costituito da una nanoparticella lipidica con tropismo per il fegato, il quale veicola un RNA guida singolo (sgRNA) che si lega al TTR umano e una sequenza di mRNA della Cas9 dello *Streptococcus pyogenes* ottimizzata per i codoni umani (111). È stata sperimentata su 12 soggetti con ATTR e ha dimostrato una riduzione della concentrazione sierica di transtiretina intorno al 90%, con effetti collaterali modesti (112). È in corso la fase 3 dello studio MAGNITUDE, che valuterà l'efficacia di NTLA-2001 rispetto al placebo su 765 pazienti affetti da cardiomiopatia da transtiretina (113).

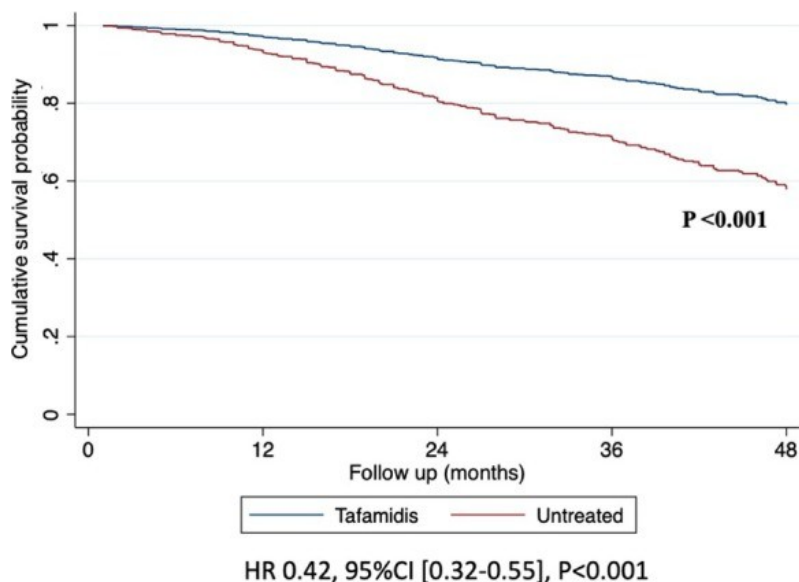
Un'altra possibile strategia in fase di studio riguarda l'utilizzo di anticorpi monoclonali per distruggere le fibrille già formate, potendo dunque invertire l'andamento della malattia e ripristinare la funzionalità degli organi coinvolti (114). Sono stati descritti tre casi di pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina e scompenso cardiaco che hanno avuto una risoluzione spontanea di malattia e in cui sono stati ritrovati anticorpi contro la transtiretina, supportando il potenziale di questo filone di ricerca (115). Sono ora in corso due trial per la valutazione di due anticorpi, PRX004 (116) e ALXN2220 (117,118).

## **2.16. Prognosi**

L'amiloidosi da transtiretina è una patologia multisistemica e progressiva che se non trattata ha una prognosi infausta, con sopravvivenza media di 8-10 anni dall'insorgenza della polineuropatie e 3-6 anni se è presente la cardiopatia (119).

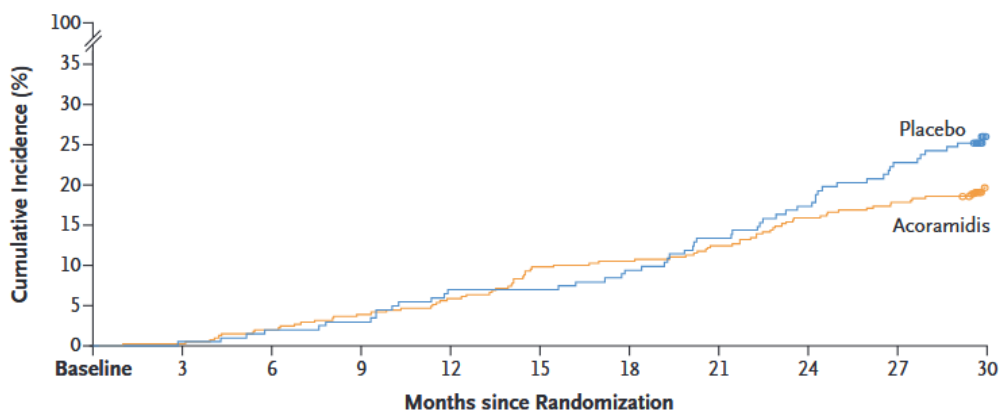
L'introduzione delle terapie discusse finora, associata ad una diagnosi precoce ed adeguata, nonché la maggior conoscenza della malattia, sta tuttavia migliorando la qualità della vita e riducendo la mortalità. Porcari et al ha condotto uno studio retrospettivo su 1556 pazienti con ATTRwt-CM in cui 965 hanno ricevuto il tafamidis, mentre gli altri non hanno utilizzato disease modifying drugs. I soggetti erano per il 76,1% in classe NYHA II. Durante un periodo di follow up medio di 29 mesi si sono registrati 4,3 decessi per 100 pazienti/anno nel braccio con tafamidis, mentre nei pazienti non trattati il numero sale a 12.5 per 100 pazienti/anno. Il tafamidis ha dimostrato una riduzione della mortalità associata a tutte le cause indipendentemente da età, sesso, presenza di fibrillazione atriale, ipertensione, cardiopatia ischemica o frazione di eiezione (120). Lo studio ATTR-ACT ha evidenziato un aumento della sopravvivenza media dei pazienti con tafamidis rispetto a quelli con placebo, in particolare essa era di 80 mesi nei soggetti con < 80 anni rispetto ai 41 dei pazienti non trattati nella stessa fascia d'età, mentre tra gli ultraottantenni era rispettivamente di 45 e 27 mesi (93).

Il trattamento è generalmente più efficace se cominciato negli stadi iniziali della patologia e in pazienti con NYHA I-II (93), ma gli studi a lungo termine hanno identificato un miglioramento della sopravvivenza anche in soggetti con NYHA III (121).



**Figura 12.** Curve di sopravvivenza di pazienti con e senza terapia con Tafamidis

Anche gli studi a lungo termine con acoramidis hanno identificato un miglioramento della prognosi e della qualità della vita rispetto al placebo (122). Dati promettenti sono disponibili anche per patisiran (98) e vutrisiran (101).



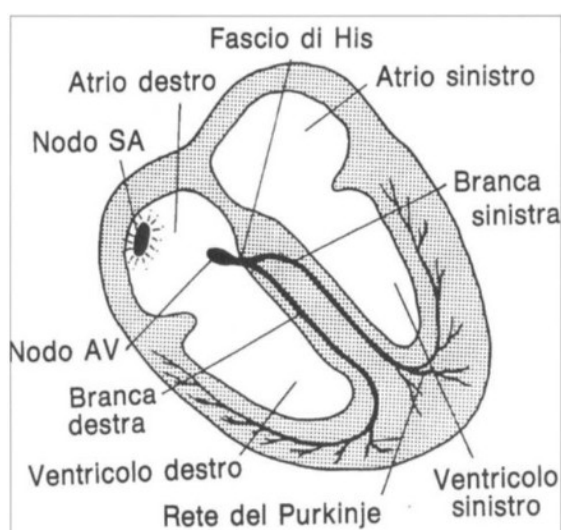
**Figura 13.** Mortalità per tutte le cause in pazienti in terapia con acoramidis o con placebo

Emerge quindi un cambio generale nell'approccio all'amiloidosi da transtiretina, che è passata negli anni dall'essere una patologia considerata rara ed incurabile ad una entità riconosciuta come relativamente comune e con diverse opzioni terapeutiche, purtroppo ancora costose (123) ma comunque efficaci, specie se somministrate in una fase iniziale.

## 3. I disturbi della conduzione

### 3.1. Il sistema di conduzione cardiaco

Il sistema di conduzione è costituito da cellule miocardiche specializzate in grado di generare e condurre l'impulso elettrico che genera la contrazione cardiaca. Esso è formato da diverse strutture connesse tra loro: il nodo seno-atriale (NSA), il nodo atrio ventricolare (NAV), il fascio di His, che si divide in una branca destra e una sinistra e che poi termina in una rete sottoendocardica costituita dalle fibre di Purkinje (124).



**Figura 14.** Rappresentazione schematica del sistema di conduzione cardiaco

Il nodo del seno si trova nel tratto iniziale del solco terminale del cuore, al lato dello sbocco della vena cava superiore in atrio destro. Esso ha una forma fusata allungata con larghezza di circa 2 mm e lunghezza di 2-2,5 cm (124). Anche noto come “pacemaker naturale del cuore”, è in grado di generare autonomamente impulsi elettrici che si diramano lungo il sistema di conduzione e in situazioni normali portano alla contrazione del miocardio con una frequenza cardiaca compresa generalmente tra 60 e 100 battiti al minuto. Queste cellule, infatti, non presentano un potenziale di riposo, ma una fase di depolarizzazione diastolica che permette un aumento autonomo del potenziale di membrana fino ad arrivare al valore soglia per la genesi di un

nuovo potenziale d'azione, che quindi non ha bisogno di un trigger esterno per essere attivato. Questa capacità non è unica delle cellule del NSA, ma anche di quelle del NAV e delle cellule di Purkinje. In condizioni fisiologiche però il potenziale generato dal NSA ha una frequenza maggiore di quelli delle altre cellule del sistema di conduzione, per cui depolarizza le cellule del NAV e del Purkinje prima che queste possano attivarsi autonomamente.

Il nodo atrio ventricolare si trova nel setto interatriale, all'apice del triangolo di Koch, il quale è formato dal tendine di Todaro, dalla valvola del seno coronarico e dalla cuspidè settale della valvola tricuspide (124). A questo livello il potenziale subisce un ritardo nella conduzione estremamente importante dal punto di vista fisiologico, poiché permette una contrazione asincrona tra atri e ventricoli, cosa che dà il tempo agli atri di completare la contrazione e contribuire adeguatamente al riempimento ventricolare prima dell'inizio della sistole ventricolare (125).

Il nodo seno atriale e il nodo atrio ventricolare non sono collegati da un fascio di miocardio specifico, ma funzionalmente esistono dei fasci di miocardio comune interatriali che rappresentano vie preferenziali per la trasmissione dell'impulso (124).

Il fascio di His, o fascio atrioventricolare, origina dal nodo atrioventricolare e poi penetra nel trigono fibroso fino a raggiungere la parte membranosa del setto interventricolare. A questo punto si divide in una branca destra, più sottile, e in una branca sinistra, la quale si scinde ulteriormente in un tratto anteriore e in uno posteriore. Queste decorrono nello spessore del setto interventricolare e poi della parete dei ventricoli, dove le fibre terminali, note come fibre di Purkinje, si anastomizzano nella rete sottoendocardica (124). L'impulso si propaga inizialmente nel setto, poi arriva all'apice e risale le pareti laterali dei ventricoli (125).

## 3.2. Disfunzione del nodo del seno

All'interno di questa categoria sono compresi una serie di disturbi, quali la bradicardia sinusale inappropriata, l'arresto sinusale, il blocco senoatriale, la sindrome bradi-tachi e l'incompetenza cronotropa. Clinicamente sono spesso asintomatici, per poi manifestarsi con astenia, intolleranza allo sforzo, sincope o peggioramento di uno scompenso cardiaco preesistente.

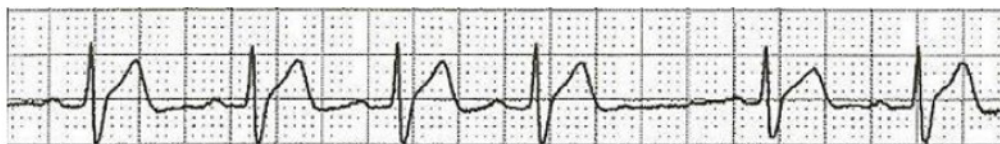
La bradicardia sinusale inappropriata è caratterizzata da una frequenza cardiaca sinusale persistentemente inferiore ai 50 bpm a riposo in assenza di cause fisiologiche o farmacologiche identificabili. Può avere varie origini, come la fibrosi del NSA, spesso idiopatica e tipica dell'anziano, l'ostruzione dell'arteria del nodo del seno, malattie infiltrative o miocarditi.



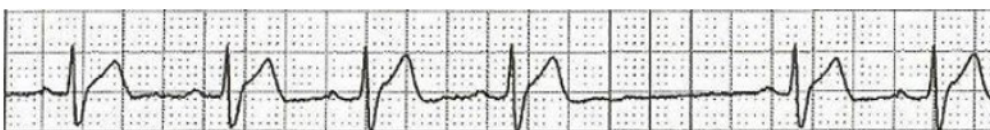
**Figura 15.** Bradicardia sinusale

Il blocco senoatriale dipende da una mancata formazione dell'impulso a livello del nodo del seno, per cui la depolarizzazione atriale è assente o ritardata. Viene distinto in tre gradi. Nel primo grado tutti gli impulsi passano al nodo del seno, ma con un rallentamento. Nel secondo grado solo alcuni impulsi passano al miocardio atriale, in particolare nel tipo 1 c'è un allungamento progressivo della conduzione seno atriale prima del blocco, nel tipo 2 invece c'è uno stop improvviso. Il blocco seno atriale di secondo grado è l'unico identificabile all'ECG, il tipo 1 come un accorciamento progressivo dell'intervallo PP fino ad una pausa minore del doppio dell'intervallo PP più breve, il tipo 2 invece come un intervallo PP regolare fino ad una pausa doppia

del PP basale. Nel blocco di terzo grado invece nessun impulso passa dal NSA al miocardio atriale (33).



**Figura 16.** Blocco senoatriale di secondo grado tipo 1. Notare l'accorciamento progressivo dell'intervallo PP fino ad una pausa minore del doppio dell'intervallo PP più breve



**Figura 17.** Blocco senoatriale di secondo grado tipo 2. Notare l'intervallo PP regolare e la pausa doppia del PP basale

Nella pausa sinusale il nodo del seno si depolarizza dopo almeno 3 secondi dall'ultima depolarizzazione atriale, mentre nell'arresto sinusale non c'è evidenza di depolarizzazione del nodo del seno (126). Le cause sono sovrapponibili a quelle della bradicardia sinusale inappropriata. Pause brevi possono essere asintomatiche ed evidenziabili anche in soggetti sani durante il sonno, mentre pause più prolungate determinano presincope, sincope e astenia.

La sindrome bradi-tachi è una variante della disfunzione del nodo del seno caratterizzata dall'alternanza, nello stesso paziente, di periodi di bradicardia sinusale o pause sinusali con episodi di tachiaritmie sopraventricolari, tipicamente fibrillazione atriale parossistica, flutter atriale o tachicardie atriali, con pause sinusali prolungate al termine dell'episodio tachiaritmico (33).

L'incompetenza cronotropa è definita come l'incapacità del nodo del seno di aumentare adeguatamente la frequenza cardiaca durante lo sforzo o lo stress, e si identifica classicamente con il mancato raggiungimento dell'85% della frequenza cardiaca massima teorica ( $220 - \text{età}$ ) al test ergometrico massimale. Le cause comprendono la disfunzione intrinseca del nodo del seno, la denervazione autonoma, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco

con disfunzione del baroriflesso e l'assunzione di farmaci bradicardizzanti (33).

### 3.3. Blocchi atrioventricolari

I blocchi atrioventricolari (BAV) sono situazioni caratterizzate da un rallentamento o da una mancata progressione dell'impulso dall'atrio al ventricolo. Le cause possibili comprendono: l'ischemia del nodo atrioventricolare o delle fibre del fascio atrioventricolare, la compressione di queste strutture da parte di tessuto cicatriziale o di altro materiale, come le placche amiloidi (127), l'infiammazione degli stessi ad esempio in caso di miocardite o molto raramente la stimolazione vagale, ad esempio nella sindrome del seno carotideo (128). In base alla gravità i blocchi atrioventricolari vengono distinti in tre gradi.

Nel blocco atrioventricolare di primo grado tutti gli impulsi sono condotti al ventricolo e la frequenza ventricolare è nella norma, ma c'è un rallentamento della conduzione, identificabile da un intervallo PR maggiore di 0,2 s. Il ritardo di conduzione avviene generalmente nel nodo atrioventricolare, ma può originare anche dal sistema di His-Purkinje o più raramente dalla conduzione interatriale. Potrebbe determinare uno scompenso cardiaco in pazienti con PR molto prolungato (129). L'aumento della frequenza cardiaca o la stimolazione vagale possono far progredire un BAV di I grado in un BAV di II grado tipo 1, e viceversa in caso di calo della frequenza (33). In assenza di cardiopatia strutturale la prognosi è generalmente benigna e il rischio di progressione a un blocco di alto grado è basso.



**Figura 18.** BAV di I grado

Il blocco atrioventricolare di secondo grado si ha quando c'è un rallentamento nel fascio AV tale da far sì che il potenziale d'azione non sia sempre

sufficientemente intenso da passare ai ventricoli. Si ha quindi un'onda P non seguita da un QRS (128).

Nel BAV di II grado tipo Mobitz 1 si nota un rallentamento progressivo della conduzione atrioventricolare fino al blocco di un impulso sinusale. All'ECG ciò è identificato da un intervallo PP costante con un allungamento progressivo del PR fino ad avere un'onda P non seguita dal QRS. Il PR successivo è normale. Dipende quasi sempre da un'anomalia del NAV e tipicamente non richiede un trattamento specifico in quanto benigno (128).



**Figura 19.** BAV di II grado Mobitz 1

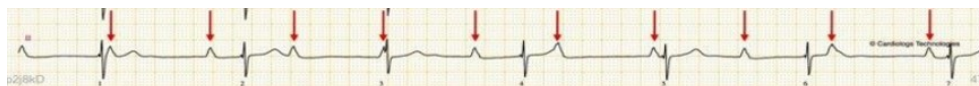
Nel BAV di II grado tipo Mobitz 2 invece la conduzione atrioventricolare, e quindi il PR, è costante, ma alcuni impulsi non arrivano al ventricolo. Nelle forme più avanzate si ha un numero fisso di onde P non condotte per ogni complesso QRS, ad esempio nel blocco 2:1 si hanno due onde P per ogni QRS. È tipicamente associato ad una anomalia del fascio del sistema di His-Purkinje e può richiedere l'impianto di un pacemaker per prevenire la progressione a blocco completo o arresto cardiaco (128).



**Figura 20.** BAV II grado Mobitz 2

Nel blocco atrioventricolare completo o BAV di III grado nessun impulso passa dall'atrio al ventricolo. La contrazione atriale e quella ventricolare sono dunque controllate da due pacemaker diversi. A livello atriale l'impulso può essere sinusale o ectopico o essere condotto per via retrograda dal NAV, mentre a livello ventricolare il focus è di solito appena sotto la regione del

blocco (33). All'ECG si nota una completa dissociazione tra onda P e complesso QRS (128). Tra le possibili cause compaiono chirurgia, disturbi elettrolitici, miocarditi, stenosi aortica calcifica e malattie infiltrative quali amiloidosi, sarcoidosi, sclerodermia (33).



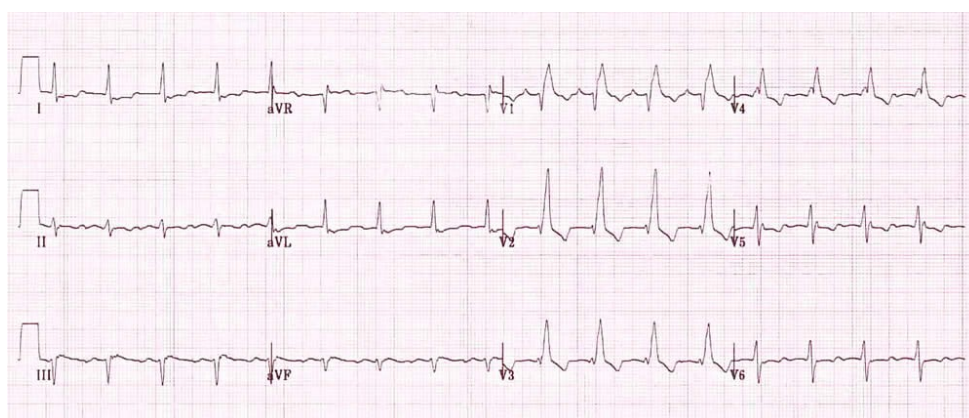
**Figura 21.** BAV di III grado. Notare la presenza di onde P ritmiche non correlate a QRS

### 3.4. Disturbi della conduzione intraventricolare

Il termine “disturbo della conduzione intraventricolare” fa riferimento ad una serie di anomalie nella propagazione intraventricolare degli impulsi sopraventricolari che risulta in una alterazione della forma e/o della durata del complesso QRS. Tali alterazioni possono essere presenti in maniera costante o essere intermittenti e associati a bradicardia o tachicardia. Possono essere dovuti ad alterazioni strutturali del sistema di His-Purkinje o del miocardio ventricolare che derivano da fenomeni di necrosi, fibrosi, calcificazioni, lesioni infiltrative o riduzione dell’apporto vascolare. In altri casi invece possono essere funzionali e noti con il termine di “conduzione ventricolare aberrante”, che si ha quando l’impulso sopraventricolare arriva ad una porzione del sistema di conduzione durante il periodo di refrattarietà (130).

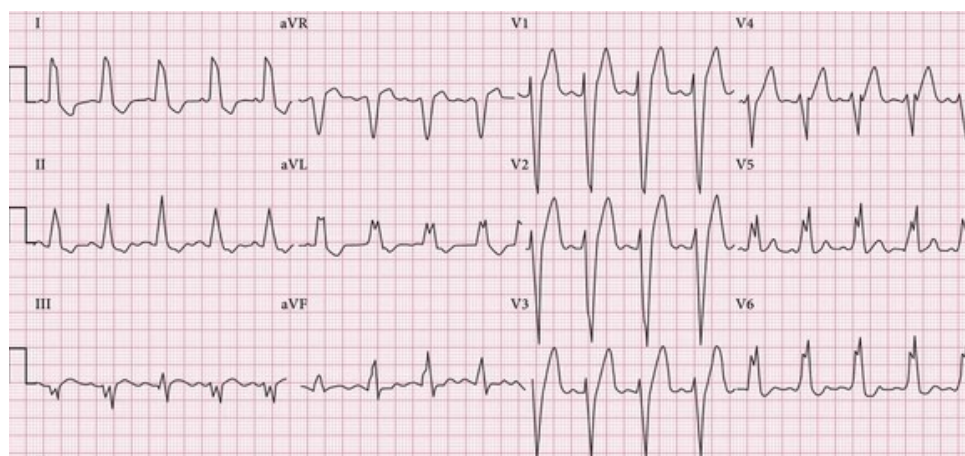
Questi disturbi possono essere distinti in: blocco di branca destro (BBDx), dove il rallentamento si ha nella branca destra, blocco di branca sinistro (BBSx), emiblocco anteriore (EAS) o posteriore (EPS). Possono poi essere presenti blocchi bifascicolari, se si ha un BBDx associato ad un emiblocco, o blocchi trifascicolari, i quali possono essere caratterizzati da blocco di branca destro alternato a blocco sinistro, oppure se si ha un BBDx associato ad un’alternanza di emiblocco anteriore e posteriore, o se si ha un blocco bifascicolare con inter allo His-ventricolo  $> 70$  ms allo studio elettrofisiologico.

Il blocco di branca destro è una anomalia comune, specialmente negli uomini e negli anziani, è spesso asintomatico e riscontrato casualmente all'ECG. Un BBDx completo è caratterizzato da un QRS di almeno 120 ms con morfologia rsr', rsR', o rSR' in V1 o V2, da onde S tarde e profonde in D1, aVL e V5-V6. Si definisce incompleto se il QRS è compreso tra 110 e 119 ms (130). Se isolato e asintomatico non richiede trattamento.



**Figura 22.** ECG che mostra un blocco di branca destro

Il blocco di branca sinistro è tipicamente associato a cardiopatie ischemiche o ipertensive, può essere asintomatico o manifestarsi con sincope e insufficienza cardiaca. Si identifica per la presenza di un QRS  $\geq 120$  ms, onde S tarde e profonde in V1-V2, QRS dentellato e largo in D1, aVL, V5 e V6, ST e onde T di solito opposte in direzione al QRS. Se il QRS è compreso tra 110 e 119 ms è definito incompleto (130). In uno studio retrospettivo su 1436 pazienti con frazione di eiezione (FE) 36-50% la presenza di un blocco di branca sinistro è stata correlata con una mortalità significativamente maggiore e in un rischio aumentato di riduzione della FE a  $\leq 35\%$  (126). È importante trattare il disturbo sottostante.



**Figura 23.** ECG con blocco di branca sinistro

Gli emiblocchi, o blocchi fascicolari, interessano il fascio anteriore o il fascio posteriore della branca sinistra del fascio di His. Sono meno comuni dei blocchi e possono dipendere da fibrosi, ischemia o malattie infiltrative. Il QRS ha una durata inferiore ai 120 ms. Nell'emiblocco anteriore l'asse cardiaco è deviato a sinistra (tra  $-30^\circ$  e  $-90^\circ$ ), vi sono complessi qR in I e aVL e complessi rS in II, aVF e III. L'emiblocco posteriore sinistro è spesso associato a infarto del miocardio inferiore, l'asse è deviato a destra ( $> 90^\circ$ ) e si hanno complessi rS in I e aVL e complessi qR in aVF e III (130). Se isolati gli emiblocchi non necessitano in genere di una terapia specifica ma possono essere indicatori di una cardiopatia sottostante.

### 3.5. Iter diagnostico

I disturbi di conduzione sono spesso asintomatici, con la clinica che se presente è costituita da bradicardia, sincope, scompenso cardiaco, sintomi associati alla patologia scatenante, ma anche arresto cardiaco.

L'esame di primo livello consiste in un ECG transtoracico a 12 derivazioni, benché alcuni disturbi di conduzione quali i blocchi sinusali di primo e terzo grado non siano rilevabili tramite questo. Vista la possibile natura intermittente dei disturbi in caso di ECG non significativo è possibile utilizzare dei monitoraggi prolungati quali Holter ECG delle 24 ore, external loop recorders o loop recorder impiantabili, specie in pazienti con sintomi

sporadici e in cui non si sia arrivati ad una conclusione significativa alla fine dell'iter diagnostico.

La valutazione mediante ecocardiografia transtoracica è indicata in pazienti con blocco di branca sinistro di nuova insorgenza o con blocchi atrioventricolari di II grado Mobitz 2, di grado avanzato o di terzo grado. Non è invece appropriata in pazienti con bradicardia sinusale o BAV di I grado asintomatici e senza evidenze cliniche di cardiopatie strutturali (126).

In caso di sospetta patologia infiltrativa, come sarcoidosi, amiloidosi o emocromatosi, può essere utile la risonanza magnetica cardiaca (131).

In pazienti con sintomi attribuibili a bradicardia o disturbi di conduzione in cui una valutazione non invasiva non sia risultata dirimente può essere considerato uno studio elettrofisiologico (126).

In alcuni soggetti il disturbo di conduzione può essere associato ad una mutazione genetica a carico di canali ionici, proteine di membrana, fattori di trascrizione, proteine del reticolo sarcoplasmatico, gap junctions o proteine sarcomeriche. Qualora si abbia il sospetto di una componente ereditaria del disturbo è indicato un test genetico, e se positivo è estendibile ai familiari di primo grado (132).

I disturbi di conduzione possono a volte manifestarsi di notte in pazienti con sindrome da apnee ostruttive notturne (OSAS). In caso di bradicardia o disturbo di conduzione notturno sospetto o accertato è quindi indicata la polisonnografia per la conferma della diagnosi di OSAS e in caso di risultato positivo la terapia con CPAP ha dimostrato ridurre la frequenza degli episodi e migliorare gli outcome cardiovascolari, eliminando in molti pazienti la necessità di impiantare un pacemaker (133).

### **3.6. Trattamento**

Il trattamento dei disturbi di conduzione dipende dalla causa, dal tipo di disturbo, dalle condizioni cliniche del paziente.

Il blocco senoatriale è una condizione tipicamente transitoria, associata a iperstimolazione vagale, miocardite, infarto, fibrosi atriale o farmaci quali procainamide, flecainide o digitale. Potrebbe non avere un impatto clinico rilevante se non come segnale d'allarme per la ricerca della causa sottostante, o più raramente potrebbe portare a sincope se prolungato e non associato a ritmi di scappamento. Il trattamento non è necessario a meno che non vi siano una importante bradicardia e una gittata inadeguata, in tal caso può essere indicato l'utilizzo di 0,5 mg di atropina ev ripetibili o un pacing cardiaco temporaneo o permanente, specialmente in pazienti con episodi sintomatici ricorrenti (33). Qualora venissero identificate delle cause reversibili o trattabili non è indicata una stimolazione elettrica permanente ma una risoluzione delle stesse (129).

Gli scopi del trattamento dei blocchi atrioventricolari sono il miglioramento della sintomatologia e la prevenzione di sincope e morte cardiaca improvvisa.

Nel BAV di I ci sono deboli evidenze secondo cui i pazienti con PR > 300 ms possano avere sintomi che migliorano con la stimolazione (134), ma in assenza di una chiara correlazione tra clinica e disturbo l'impianto di un pacemaker non è indicato (129).

Nel BAV di II grado Mobitz 1 la scelta del trattamento dipende dai sintomi e dal rischio di progressione a blocchi superiori. In caso di blocchi sopranodali il decorso è tipicamente benigno, mentre il blocco infranodale, benché raro, è ad alto rischio di progressione, sincope e morte cardiaca improvvisa, tanto che la stimolazione è indicata anche in pazienti asintomatici (135).

Nei blocchi di II grado Mobitz II, di tipo 2:1 o di grado avanzato o di III grado, sia parossistici che permanenti, è generalmente indicato l'impianto di un pacemaker anche in pazienti asintomatici, visto l'elevato rischio di progressione, di sintomi severi e di morte (129).

In caso di blocco di branca il management dipende dal tipo di blocco, dalla presenza di sintomi e dalla causa scatenante. Qualora di blocco di branca sia

asintomatico, a meno che non sia alternante, l'impianto di un pacemaker non è indicato in quanto i rischi dell'intervento sono superiori al rischio di progressione verso blocchi atrioventricolari di alto grado (129). In caso di pazienti anziani con blocco bifascicolare e sincope inspiegata, specie con sincopi ricorrenti, l'impianto di un dispositivo dopo una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio può essere indicato (136).

### **3.7. Amiloidosi e disturbi di conduzione**

Il coinvolgimento del sistema di conduzione nell'amiloidosi cardiaca è una complicanza nota della patologia ed ha un'origine multifattoriale.

La deposizione di amiloide determina un riarrangiamento architetturale dei cardiomiociti, con alterazione della trasmissione dell'impulso elettrico (137). Un ulteriore meccanismo è la citotossicità diretta, associata sia allo stress ossidativo che alla disregolazione del signaling intracellulare del calcio, con conseguente prolungamento del potenziale d'azione (138). Studi in vitro hanno dimostrato come in diverse varianti di ATTR vi sia un danno citotossico concentrazione dipendente del miocardio (139). La denervazione simpatica precoce sembra essere una ulteriore causa di aritmie e pare iniziare anche prima che la deposizione cardiaca di amiloide sia identificabile alla scintigrafia (140). Studi con il radiotracciante <sup>123</sup>iodio-metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG), un marker dell'attività simpatica cardiaca, hanno dimostrato come in pazienti con ATTRh una riduzione dell'uptake fosse associata ad una prognosi peggiore (141).

Per quanto riguarda la disfunzione del nodo del seno, che comprende bradicardia sinusale, blocchi senoatriali e arresto sinusale, non vi sono molti dati a disposizione. Benché le patologie infiltrative, compresa l'amiloidosi, siano una possibile causa di questi disturbi, la correlazione specifica con l'amiloidosi da transtiretina non è stata studiata (138). Sembra tuttavia che non sia frequente, come si evince da uno studio retrospettivo in cui su 369

soggetti con ATTR-CA seguiti per oltre 28 mesi solo il 7% ha sviluppato una disfunzione del nodo del seno (142).

I blocchi atrioventricolari sono stati ripetutamente dimostrati essere più frequenti nei pazienti con amiloidosi rispetto alla popolazione generale. In uno studio su 233 pazienti Rapezzi et al. ha riscontrato una prevalenza del BAV di I grado nel 33% dei soggetti con ATTR-wt (143), mentre Pinney dell'11% (144). Donnellan et al. ha esaminato una coorte di 369 pazienti, il 9,5% dei quali aveva già avuto un impianto di pacemaker per un BAV di alto grado e durante un follow up di 28 mesi un ulteriore 11% dei pazienti ha sviluppato un blocco atrioventricolare con necessità di pacing. In questa popolazione inoltre il BAV di I grado era presente nel 49% dei pazienti con ATTRwt e nel 43% di quelli con ATTRh (142).

La progressione dei disturbi di conduzione è anch'essa comune e può determinare un aumento del pacing burden del ventricolo destro. Uno studio della Duke University su 34 pazienti ha evidenziato come il pacing burden a 6 mesi dall'impianto fosse in media 35,5%, mentre dopo 5 anni era al 96,2% (145).

### **3.7.1. Trattamento dei disturbi di conduzione nell'amiloidosi**

Nei pazienti con amiloidosi cardiaca i disturbi di conduzione e le aritmie atriali e ventricolari sono spesso mal tollerati e associati a rapido deterioramento clinico. Dagli studi elettrofisiologici è stata evidenziata una maggior prevalenza dei disturbi della conduzione atrioventricolare, specialmente a carico del sistema di His-Purkinje, rispetto alle disfunzioni isolate del nodo del seno, specialmente nei pazienti con amiloidosi ATTR (146).

L'impianto di pacemaker in questa popolazione risulta quindi frequente (142,147) e indicato in soggetti con anamnesi di sincope o presincope di origine non chiarita. Nei pazienti candidabili all'inserimento del dispositivo

in cui si prevede un'elevata percentuale di stimolazione ventricolare destra o che presentano una disfunzione ventricolare sinistra può essere preso in considerazione l'utilizzo di un dispositivo di resincronizzazione cardiaca (CRT), che consente di prevenire un peggioramento ulteriore di FE, classe NYHA e insufficienza mitralica (148). In generale le indicazioni standard all'impianto di PMK e CRT rimangono valide anche nei pazienti con amiloidosi (149).

Per quanto riguarda l'impianto di defibrillatori invece le evidenze scientifiche sono scarse e non incoraggianti. In uno studio retrospettivo Raslan et al. ha analizzato 464 pazienti con ATTR-CM, distinguendo i portatori di ICD dai non portatori. Tra i 206 pazienti con ICD il 72% ha impiantato il dispositivo in prevenzione primaria. Il 13% dei soggetti ha ricevuto uno shock, che si è rivelato appropriato nel 10,6% dei casi e dovuto tipicamente ad una tachicardia ventricolare monomorfa. Nonostante questo lo studio non ha riportato una differenza significativa nelle curve di sopravvivenza tra i pazienti con e senza defibrillatore, e non è stata riportata una riduzione della mortalità neanche confrontando coloro che avevano impiantato in prevenzione primaria o secondaria (150).

## **4. Lo studio**

### **4.1. Obiettivi dello studio**

Lo studio si propone, nei pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina, di:

- Valutare la prevalenza dei disturbi di conduzione e l'associazione con la severità della patologia
- Confrontare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche dei pazienti con e senza necessità di posizionamento di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIEDs)
- Confrontare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche dei soggetti che hanno intrapreso una terapia disease modifying con tafamidis, acoramidis o vutrisiran e in quelli che non fanno uso di tali farmaci
- Analizzare l'associazione temporale tra diagnosi di amiloidosi e impianto di CIEDs, considerando sia i casi in cui l'impianto segue la diagnosi che quelli in cui la precede, e quantificando in entrambi gli scenari l'intervallo di tempo tra i due eventi
- Confrontare la sopravvivenza dei pazienti in base al trattamento con dispositivi impiantabili, farmaci eziologici o entrambi

### **4.2. Materiali e metodi**

#### **4.2.1. Criteri di inclusione**

I criteri di inclusione sono: diagnosi di cardiopatia amiloide da transtiretina posta mediante l'algoritmo di Gilmore (53) o tramite biopsia endomiocardica, ottenimento di un consenso informato scritto ed età pari ad almeno 18 anni.

## **4.2.2. Criteri di esclusione**

I criteri di esclusione includono una aspettativa di vita inferiore ad un anno e l'incapacità di esprimere il consenso informato alla partecipazione allo studio.

## **4.2.3. Popolazione dello studio**

Sono stati reclutati 127 pazienti in carico presso l'Ambulatorio di Malattie Rare della Clinica di Cardiologia e Aritmologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, nel periodo tra aprile 2014 e maggio 2026. Sulla base dei criteri di inclusione, tutti i pazienti eleggibili sono stati inseriti nello studio previa adesione al consenso informato scritto.

## **4.3. Raccolta Dati**

I pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti a visita cardiologica, misurazione della pressione arteriosa, elettrocardiogramma a 12 derivazioni ed ecocardiografia transtoracica. Conformemente alle attuali Linee Guida, in alcuni casi sono stati eseguiti approfondimenti diagnostici specialistici:

1. Test Genetici effettuati su DNA ottenuto da tampone buccale e analizzato mediante sequenziamento automatizzato
2. Consulenza Genetica, fornita dall'Ambulatorio di Genetica Medica
3. Imaging Avanzato presso la Clinica di Radiologia

I dati acquisiti sono stati archiviati su una piattaforma web dedicata e utilizzati unicamente per scopi di ricerca scientifica, nel pieno rispetto delle normative vigenti in materia di trattamento dei dati personali.

La popolazione in esame è stata valutata mediante due sottoanalisi, confrontando nella prima i pazienti portatori e non portatori di dispositivi impiantabili (CIEDs Vs No CIEDs), e nella seconda i soggetti sottoposti a terapia eziologica e non (Terapia specifica Vs No terapia specifica).

### **4.3.1. Visita cardiologica**

Ciascun paziente è stato sottoposto a valutazione completa comprensiva di raccolta dati circa anamnesi, fattori di rischio cardiovascolari ed eventuali comorbidità associate. In associazione alla valutazione clinica, sono stati eseguiti un ECG a 12 derivazioni, un'ecocardiografia transtoracica e la misurazione della pressione arteriosa.

Gli esami ematochimici di routine includevano: Emocromo, Creatinina Sierica, Elettroliti plasmatici, NT-pro-BNP, Colesterolo Totale, Colesterolo HDL, Trigliceridi, Troponina, Emoglobina Glicata e Ormoni Tiroidei.

Sono stati registrati la classe NYHA, lo score di Perugini ottenuto tramite scintigrafia ossea, l'esito della biopsia endomiocardica qualora questa sia stata eseguita e il risultato della valutazione genetica ottenuta mediante analisi del materiale proveniente dal tampone buccale.

Sono stati valutati i seguenti parametri elettrocardiografici: ritmo, intervallo PR, intervallo QRS, QT e QTc, presenza di disturbi di conduzione atrioventricolari ed intraventricolari ed eventuali bassi voltaggi del QRS.

Nel corso del follow-up sono state raccolte informazioni riguardanti eventuali eventi avversi e ricoveri ospedalieri, i quali sono stati distinti in Cardiovascolari Pianificati, Cardiovascolari Non Pianificati e Non Cardiovascolari.

Sono stati infine valutati la data di impianto di un CIED e l'indicazione al suo posizionamento.

### **4.3.2. Ecocardiografia**

L'ecocardiografia del torace è stata eseguita dai cardiologi dell'ambulatorio specialistico delle Malattie Rare, mostrando una buona riproducibilità sia intra (2,4%) che inter-operatore (3,2%). È stata utilizzata una sonda ecografica monoplanare da 5 MHz e le immagini, acquisite con il paziente in

decubito laterale sinistro e in posizione supina, sono state successivamente analizzate mediante un software off-line dedicato.

### **4.3.3. Risonanza Magnetica Cardiaca**

La Risonanza Magnetica Cardiaca permette di definire accuratamente volumi, masse e funzione ventricolare, nonché di identificare alterazioni strutturali miocardiche, come infiltrazione adiposa, edema e fibrosi, che potrebbero non essere rilevate con altre metodiche di imaging. La valutazione del Late Gadolinium Enhancement (LGE) si è dimostrata essenziale per l'individuazione della fibrosi miocardica sostitutiva, parametro chiave sia per la diagnosi che per la stratificazione prognostica.

Nel presente studio sono stati impiegati i seguenti dispositivi e software di post-elaborazione:

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

### **4.3.4. Test Genetico**

I pazienti con sospetto di Amiloidosi Cardiaca sono stati sottoposti, previo specifico consenso scritto, ad una analisi genetica molecolare. L'esame è stato eseguito su un tampone buccale ed analizzato mediante sequenziamento automatizzato. Il test ha una sensibilità e una specificità  $\geq 99\%$ , analizza gli esoni 2, 3 e 4 e relative regioni di giunzione esone introne fino a 5 paia di basi del gene della transtiretina sulla sequenza NM\_000371.4. Esso è finalizzato alla ricerca di varianti puntiformi e piccole inserzioni e delezioni (inferiori a 20bp) a carico delle regioni geniche analizzate. Le varianti rilevate vengono classificate secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics.

## 4.4. Analisi statistica

La normalità delle variabili quantitative è stata verificata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov.

Le variabili con distribuzione normale sono state descritte come media  $\pm$  derivazione standard, mentre quelle con distribuzione non normale come mediana e intervallo interquartile.

Le variabili categoriali sono state valutate mediante analisi  $\chi^2$  o test esatto di Fisher e descritte in termini di frequenza relativa o assoluta.

Per il confronto tra gruppi indipendenti privi di distribuzione normale è stato utilizzato il Wilcoxon rank sum test.

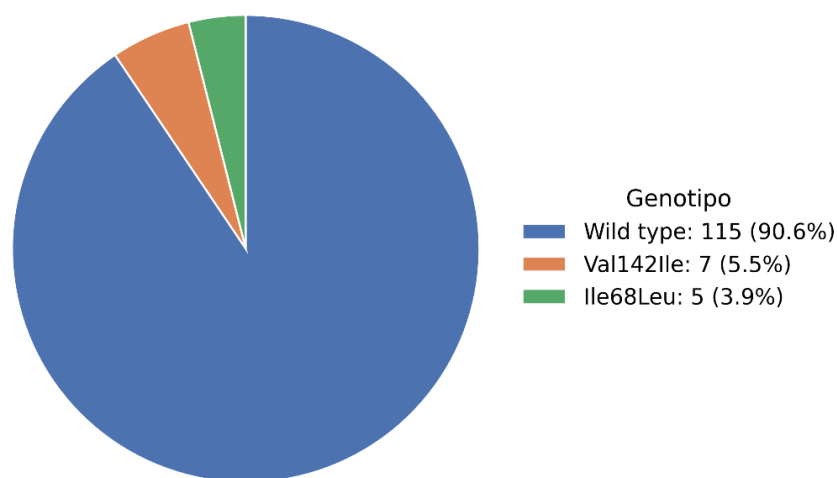
Tutte le variabili continue sono state inoltre verificate per la collinearità.

Le curve di sopravvivenza sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e confrontate mediante Log-rank test.

## 5. Risultati

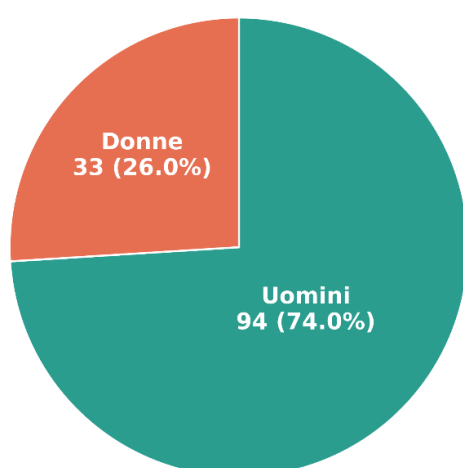
### 5.1. Popolazione generale

Nello studio sono stati arruolati 127 pazienti con amiloidosi da transtiretina, di cui 12 con forme ereditarie. Di questi, 7 presentavano la variante Val142Ile e 5 quella Ile68Leu.



**Figura 24.** Distribuzione dei genotipi

Il 74% dei soggetti era di sesso maschile (94 pazienti), mentre le restanti 33 erano donne (26%).



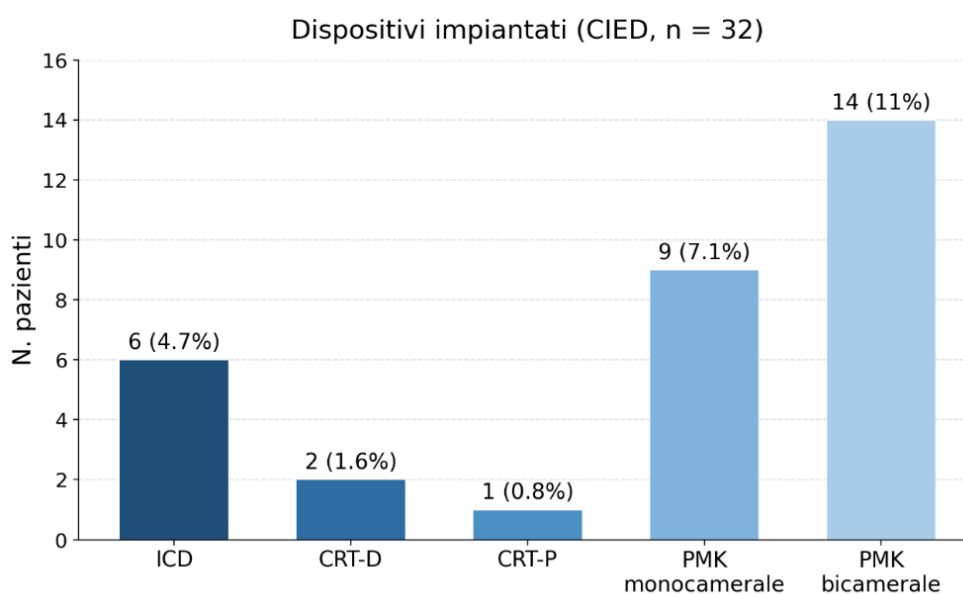
**Figura 25.** Distribuzione del campione in base al genere

Per quanto riguarda i parametri antropometrici, l'altezza mediana è di 169 cm, mentre il peso mediano è di 72 kg.

Il Perugini score è risultato 0 o 1 in 4 individui, in 56 hanno riportato uno score 2 e 48 uno score 3.

4 pazienti sono stati sottoposti a biopsia endomiocardica (3,1%).

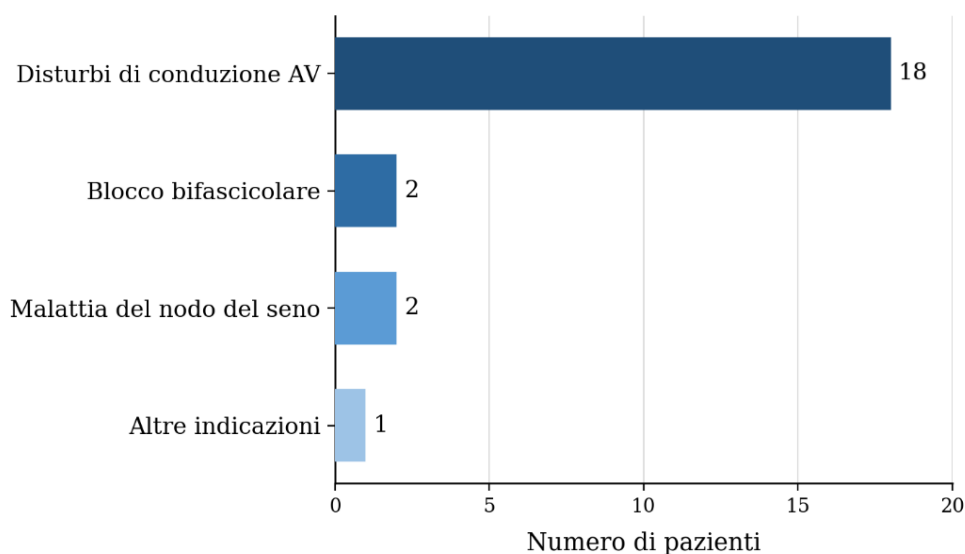
Nel nostro campione 32 soggetti (25%) sono stati sottoposti all'impianto di un dispositivo (CIED). Di questi 6 (4,7%) hanno inserito un ICD, 2 (1,6%) un CRT-D, 1 (0,8%) un CRT-P, 9 (7,1%) un pacemaker (PMK) monocamerale e 14 (11%) un pacemaker bicamerale.



**Figura 26.** Dispositivi impiantati

L'indicazione all'impianto di PMK è stata prevalentemente rappresentata dai disturbi di conduzione atrioventricolare (18 pazienti, 78,2%), seguita dal blocco bifascicolare (2 pazienti, 8,7%), e dalla sindrome del nodo del seno (2 pazienti, 8,7%). 1 paziente (4,4%) presentava invece altre indicazioni.

Dei 6 pazienti che hanno impiantato l'ICD, 3 (50%) lo hanno inserito in prevenzione primaria, mentre gli altri 3 (50%) in prevenzione secondaria.



**Figura 27.** Indicazioni all'impianto di PMK

## 5.2. CIEDs vs No CIEDs

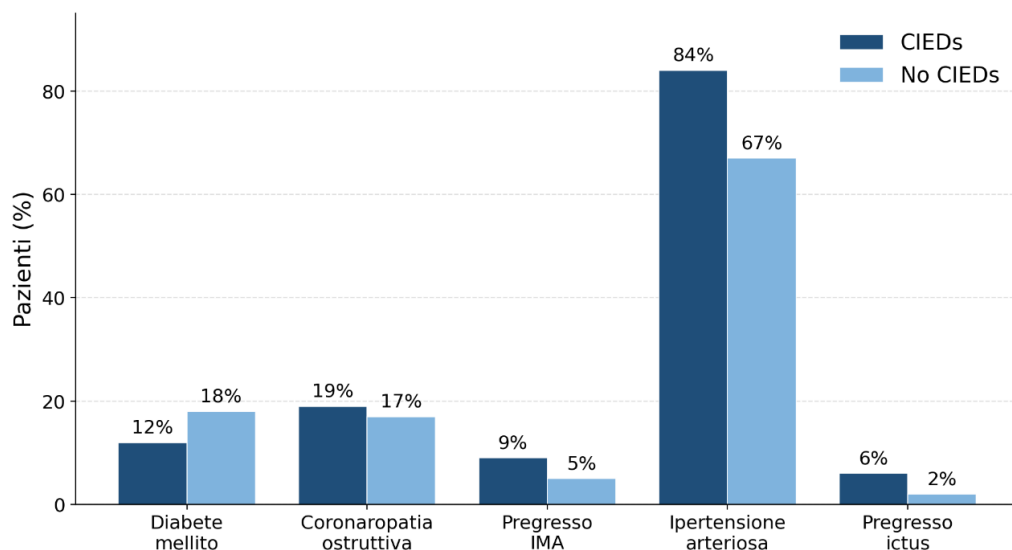
Le due popolazioni, portatori e non portatori di CIEDs, sono poi state confrontate per le caratteristiche anamnestiche, laboratoristiche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche.

Nel campione dei soggetti con CIEDs 4 (12%) erano affetti da diabete mellito, mentre nell'altro lo erano in 17 (18%). Una storia di coronaropatia ostruttiva era presente in 6 (19%) dei portatori di dispositivo e in 16 (17%) non portatori. 3 soggetti con CIEDs (9%) avevano inoltre un pregresso infarto del miocardio, mentre nell'altro campione tale dato è stato riscontrato in 5 (5%) casi. L'ipertensione arteriosa era presente in 27 (84%) pazienti impiantati e 64 (67%) non impiantati. In entrambi i gruppi 2 soggetti erano stati precedentemente colpiti da ictus.

Il valore medio di filtrato glomerulare (eGFR), misurato in ml/min/1.73m<sup>2</sup>, si è rivelato essere  $72 \pm 26$  nei pazienti "CIEDs" e  $65 \pm 23$  nei "No CIEDs".

La troponina I ad alta sensibilità (hs-TnI) è risultata essere in media 37 ng/dl nel primo gruppo e 96 ng/dl nel secondo.

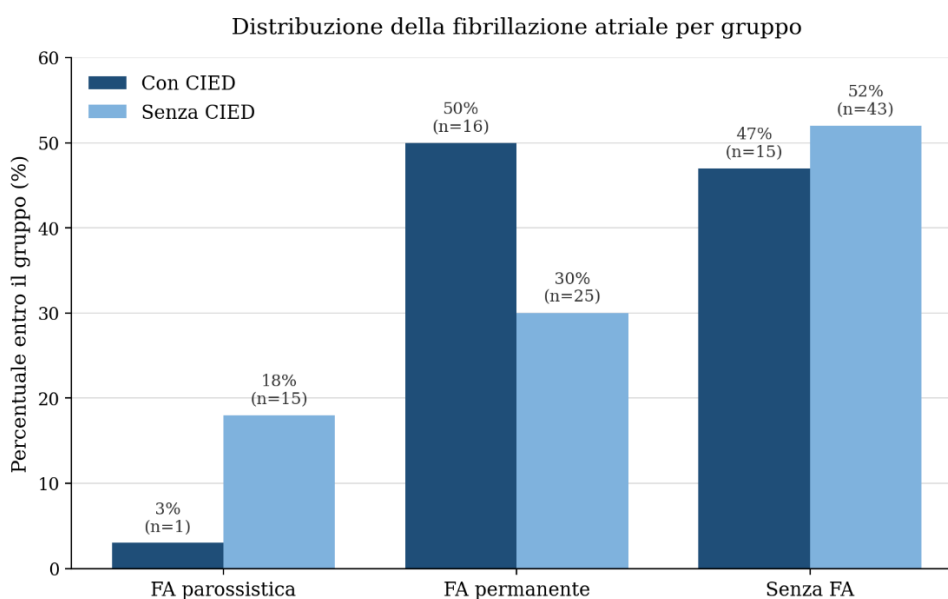
Queste differenze tra le due popolazioni non sono tuttavia risultate statisticamente significative.



**Figura 28.** Distribuzione delle comorbidità in pazienti con e senza CIED

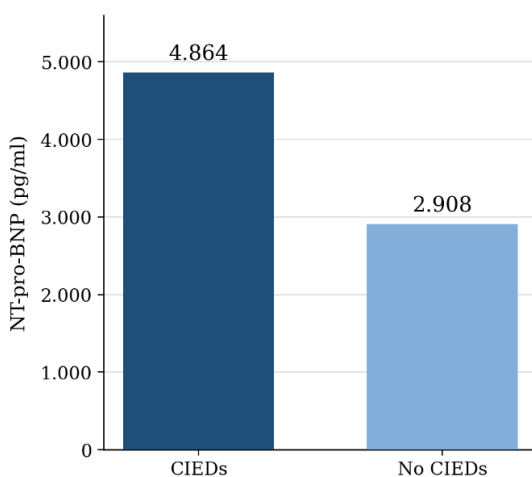
La significatività statistica è stata invece raggiunta per due parametri, la presenza di fibrillazione atriale (FA) e il dosaggio dell'NT-pro-BNP.

Nei pazienti con CIED 17 (53%) avevano fibrillazione atriale, parossistica in 1 soggetto (3%) e permanente negli altri 16 (50%). Nell'altro gruppo su 40 (48%) individui con FA 25 (30%) erano in FA permanente e 15 (18%) in FA parossistica. Non sono stati riportati casi di FA persistente.



**Figura 29.** Distribuzione dei pazienti con FA

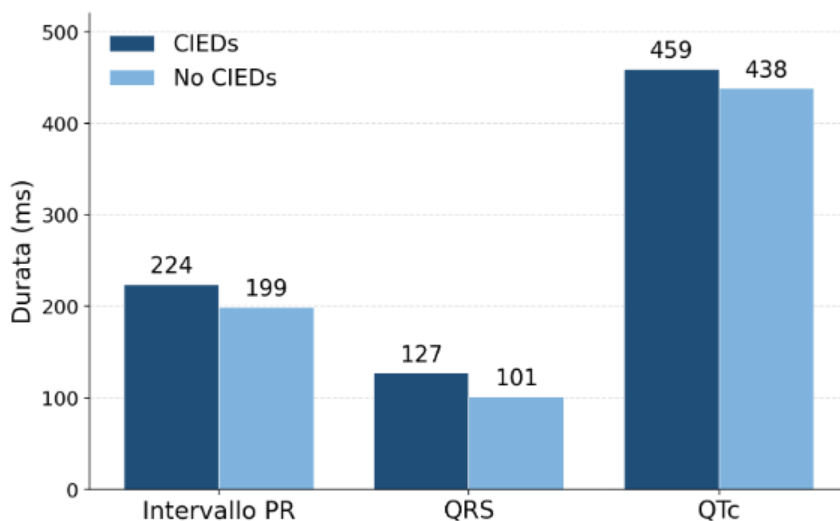
Il valore medio di NT-pro-BNP nel gruppo “CIED” era significativamente più elevato rispetto all’altra sottopopolazione, 4864 pg/ml in media nei primi e 2908 pg/ml nei secondi, con  $p = 0,014$ .



**Figura 30.** Valori medi di NT-pro-BNP in pazienti con e senza CIED

Analizzando i dati elettrocardiografici si nota che l’intervallo PR ha una durata media di  $224 \pm 51$  ms nel gruppo “CIEDs” e  $199 \pm 53$  ms nel gruppo “no CIEDs”, tuttavia questa differenza non si è dimostrata significativa ( $p = 0,3$ ). La durata del QRS è risultata significativamente più lunga nei pazienti con dispositivi impiantabili ( $127 \pm 41$  ms Vs  $101 \pm 26$  ms,  $p = 0,015$ ).

L'intervallo QT corretto medio del primo gruppo si attestava sui  $459 \pm 46$  ms, sui  $438 \pm 41$  ms nel secondo ( $p = 0,072$ ).

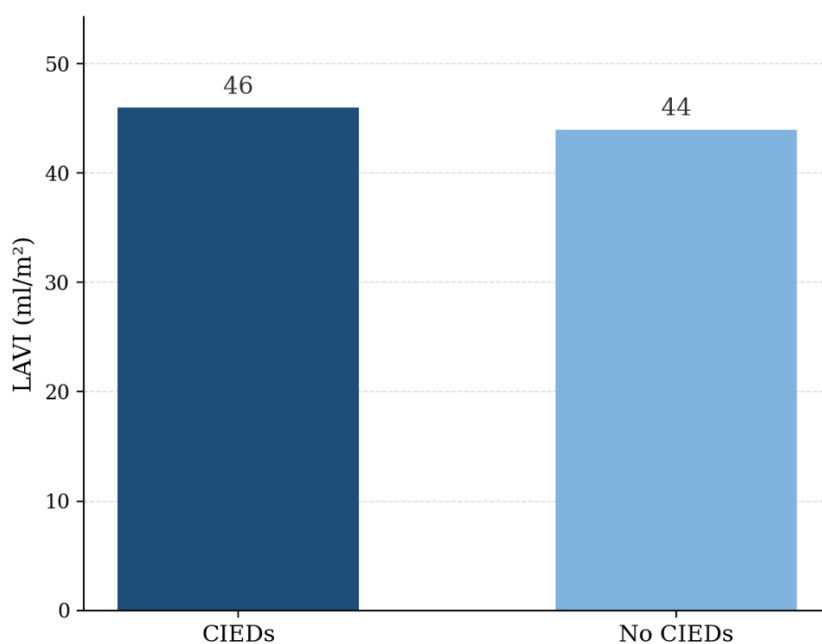


**Figura 31.** Parametri elettrocardiografici dei pazienti con e senza CIED

Sono stati poi studiati alcuni parametri ecocardiografici riguardanti le dimensioni cavarie, lo spessore di parete e la funzione sistolica del ventricolo sinistro. Entrando nello specifico le misure registrate sono: il volume dell'atrio sinistro indicizzato (LAVI), il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDD), lo spessore in diastole del setto interventricolare (IVSd) e della parete posteriore del ventricolo sinistro (PLWT) e la frazione di eiezione (LVEF).

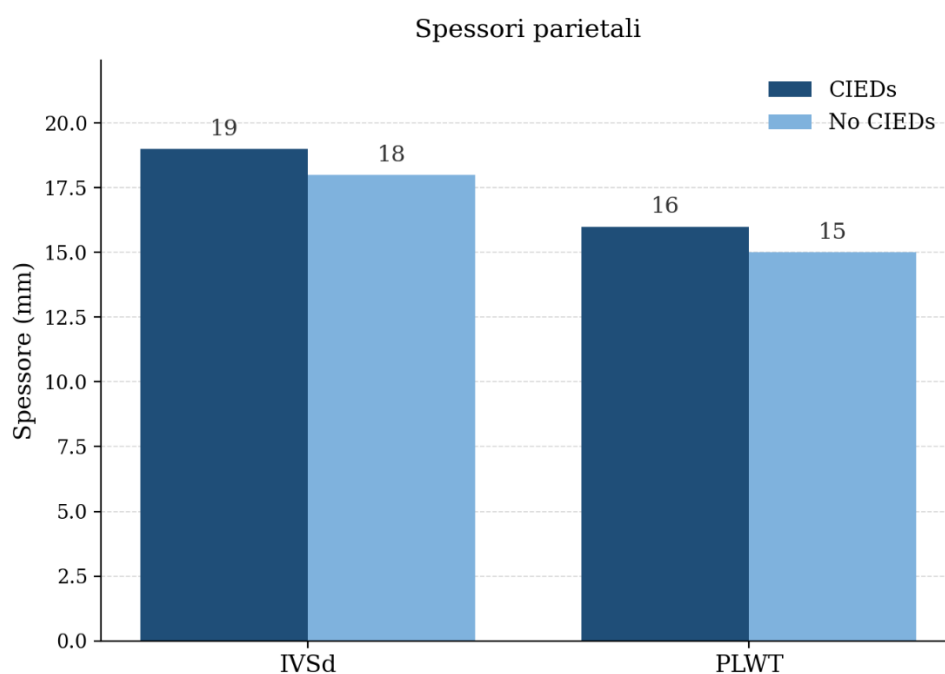
Il LAVI del gruppo "CIEDs" presentava un valore medio di  $46 \pm 13$  ml/m<sup>2</sup>, contro i  $44 \pm 12$  dei pazienti senza dispositivo.

L'end diastolic diameter del ventricolo sinistro dei portatori di CIED era in media  $43 \pm 5$  mm, quello dei "No CIEDs"  $45 \pm 8$  mm.



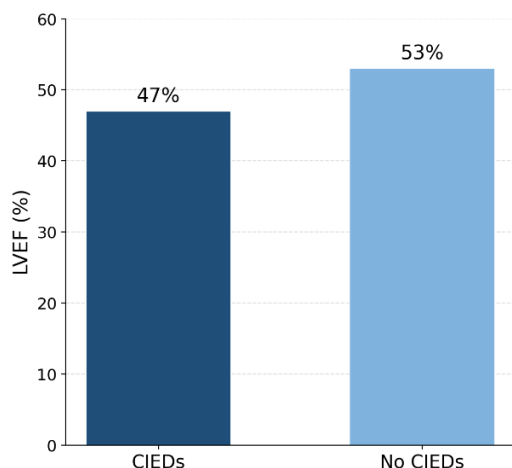
**Figura 32.** Volume dell'atrio sinistro indicizzato in pazienti con e senza CIED

Lo spessore del setto interventricolare era aumentato in entrambi i gruppi, con valori di  $19 \pm 3$  mm e  $18 \pm 4$  mm rispettivamente. Il PLWT del campione “CIEDs” è risultato essere  $16 \pm 3$  mm, mentre nei “No CIEDs”  $15 \pm 4$  mm.



**Figura 33.** Confronto tra gli spessori di parete nei pazienti con e senza CIED

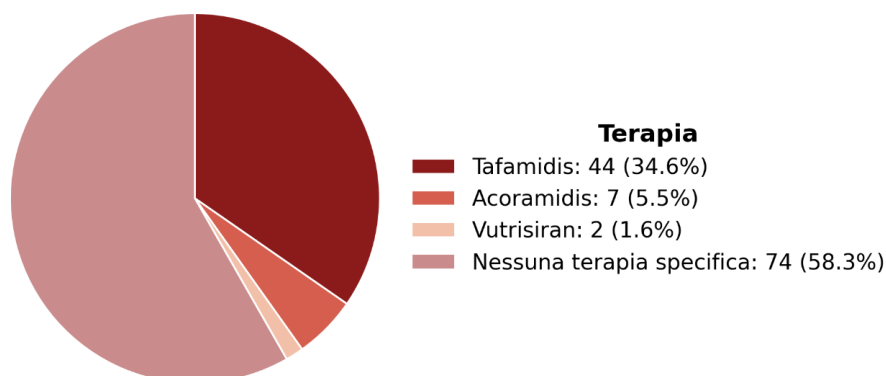
Nel confronto tra le caratteristiche ecocardiografiche la significatività statistica è stata raggiunta solo per la frazione di eiezione, minore nei pazienti con CIED (47%) rispetto ai soggetti che non avevano impiantato dispositivi (53%), con  $p = 0,018$ .



**Figura 34.** Frazione di eiezione nei pazienti con e senza CIED

### 5.3. Terapia specifica vs No terapia specifica

La coorte dei soggetti con ATTR-CM è stata poi ulteriormente divisa in due sottopopolazioni, una composta da coloro che avevano intrapreso una terapia con farmaci disease modifyig, quali tafamidis, acoramidis o vutrisiran, e l'altra dai restanti partecipanti allo studio. 53 soggetti hanno ricevuto una terapia eziologica, di cui 2 con vutrisiran, 7 con acoramidis e 44 con tafamidis.

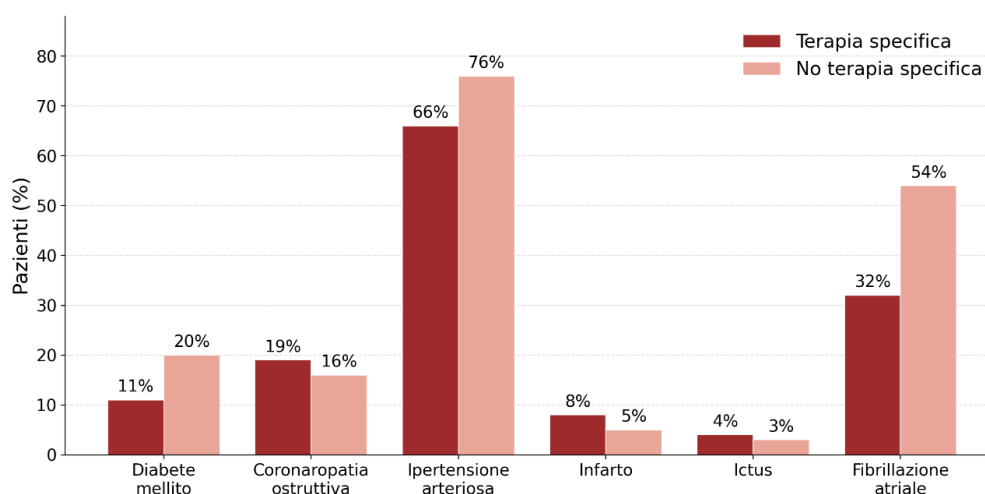


**Figura 35.** Distribuzione del campione in base alla terapia specifica per ATTR

Le due categorie sono state quindi confrontate sulla base delle caratteristiche anamnestiche, laboratoristiche ed elettrocardiografiche.

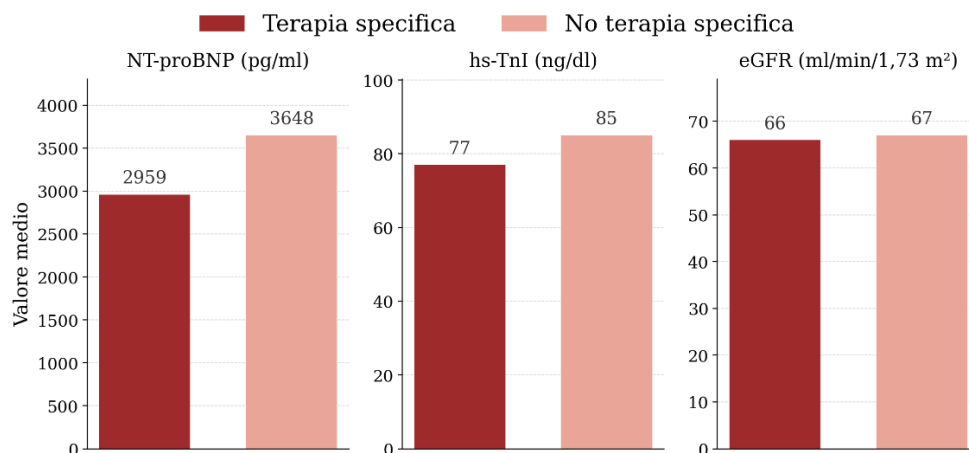
Tra i pazienti candidati a terapia eziologica 6 (11%) erano affetti da diabete mellito, 10 (19%) da coronaropatia ostruttiva, 35 (66%) da ipertensione, 4 (8%) da infarto e 2 (4%) da ictus. In questo gruppo 17 (32%) avevano una storia di FA, di cui 5 (11%) parossistica e 12 (26%) permanente.

Dei 74 soggetti che non hanno beneficiato dei farmaci per l'ATTR 15 (20%) soffrivano di diabete, 12 (16%) di coronaropatia ostruttiva, 56 (76%) di ipertensione arteriosa, 4 (5%) di infarto del miocardio e 2 (3%) di ictus. Su 40 (54%) pazienti con fibrillazione atriale 29 (41%) presentavano FA permanente e 11 (15%) FA parossistica. In nessuno dei due gruppi sono stati riportati casi di fibrillazione atriale persistente.



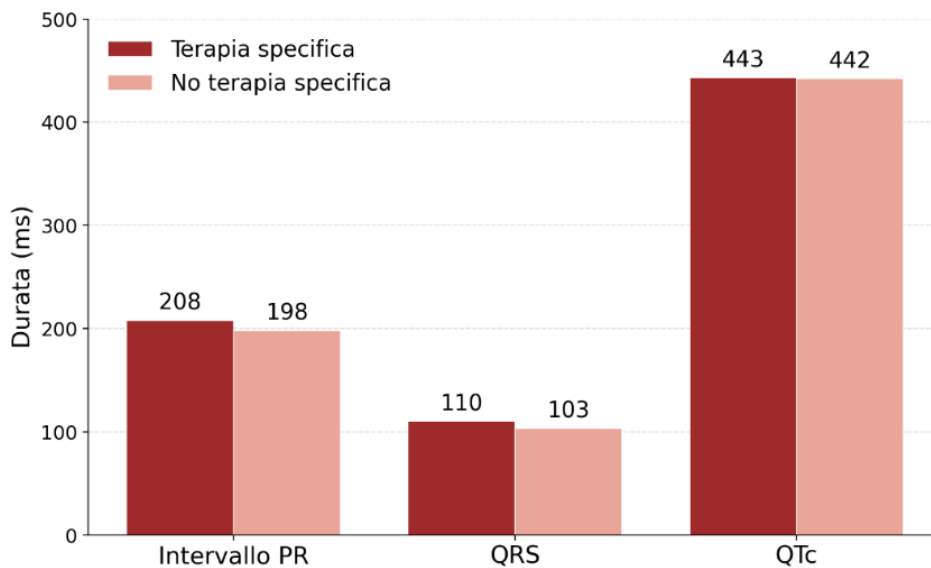
**Figura 36.** Distribuzione delle comorbidità in pazienti con e senza terapia specifica

I parametri di laboratorio valutati sono stati anche in questo caso l'NT-pro-BNP, la hs-TnI e l'eGFR. Il gruppo in terapia presentava valori medi di NT-pro-BNP di 2959 pg/ml contro i 3648 di quelli non in terapia. I livelli di troponina I si aggiravano mediamente intorno ai 77 ng/dl e agli 85 ng/dl rispettivamente, mentre l'eGFR medio era di 66 e 67 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.



**Figura 37.** Confronto dei valori laboratoristici nei pazienti con e senza terapia specifica

Alla valutazione elettrocardiografica il gruppo “terapia specifica” ha riportato un PR medio di  $208 \pm 44$  ms, un QRS di  $110 \pm 31$  ms e un QT corretto di  $443 \pm 39$  ms. Gli altri soggetti presentavano invece un PR di  $198 \pm 59$  ms, un QRS di  $103 \pm 31$  ms e un QTc di  $442 \pm 45$  ms.



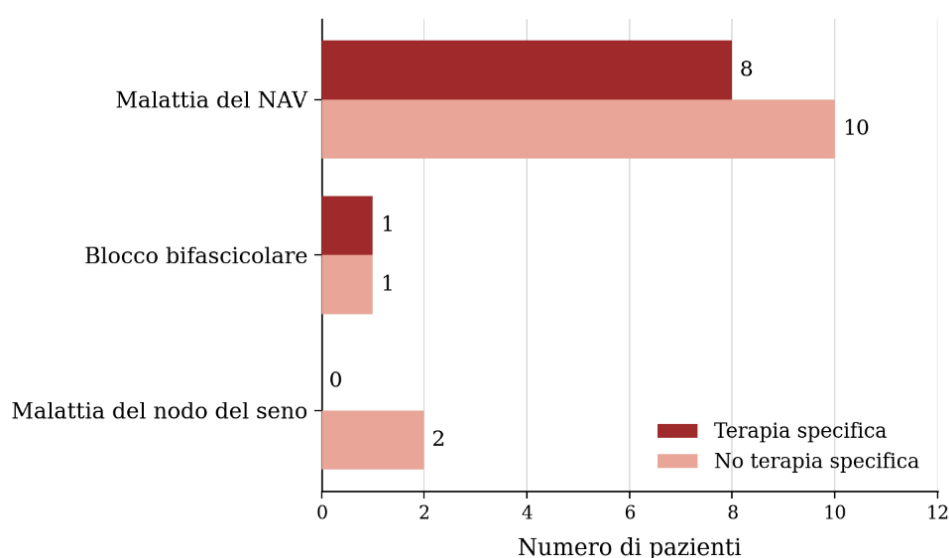
**Figura 38.** Parametri elettrocardiografici dei pazienti con e senza terapia specifica

Nessuna delle variazioni nelle caratteristiche anamnestiche, laboratoristiche o elettrocardiografiche tra i due campioni ha raggiunto la significatività statistica.

Infine, le due popolazioni “Terapia specifica” e “No terapia specifica” sono state confrontate riguardo la presenza di dispositivi elettrici impiantabili.

15 (28%) soggetti in terapia hanno impiantato un CIED, 17 (23%) nell’altro gruppo. 8 (57%) pazienti in terapia hanno impiantato un PMK per una malattia del nodo atrioventricolare, 1 (7%) paziente per blocco bifascicolare e nessuno per la sindrome del nodo del seno. 4 soggetti hanno impiantato ICD, di cui 2 per prevenzione primaria e 2 per prevenzione secondaria.

Tra coloro che non hanno usufruito di tafamidis, vutrisiran o acoramidis invece 10 (63%) hanno impiantato un pacemaker per una malattia del NAV, 1 (6%) per un blocco bifascicolare e 2 (13%) per la malattia del nodo del seno. Un paziente ha impiantato un ICD in prevenzione primaria e un altro in prevenzione secondaria.

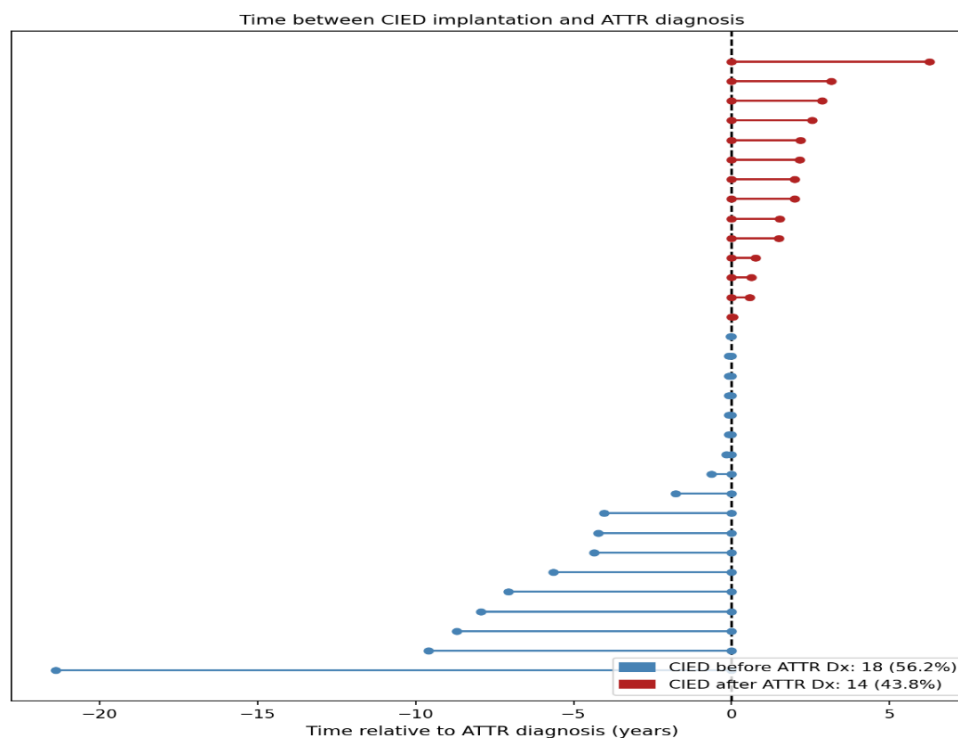


**Figura 39.** Indicazioni all’impianto di PMK in pazienti con e senza terapia

## 5.4. Analisi temporale

È stata eseguita una analisi temporale considerando il periodo trascorso tra la diagnosi di amiloidosi e l’impianto del CIED. Su 32 pazienti, 18 (56,3%) hanno inserito il dispositivo prima della diagnosi, con un tempo medio tra i due eventi di 4,22 anni, con un’ampia deviazione standard (5,46 anni). Gli

altri 14 soggetti (43,8%) hanno invece impiantato il device in media 2,01 anni dopo la diagnosi, con una deviazione standard di 1,53 anni.

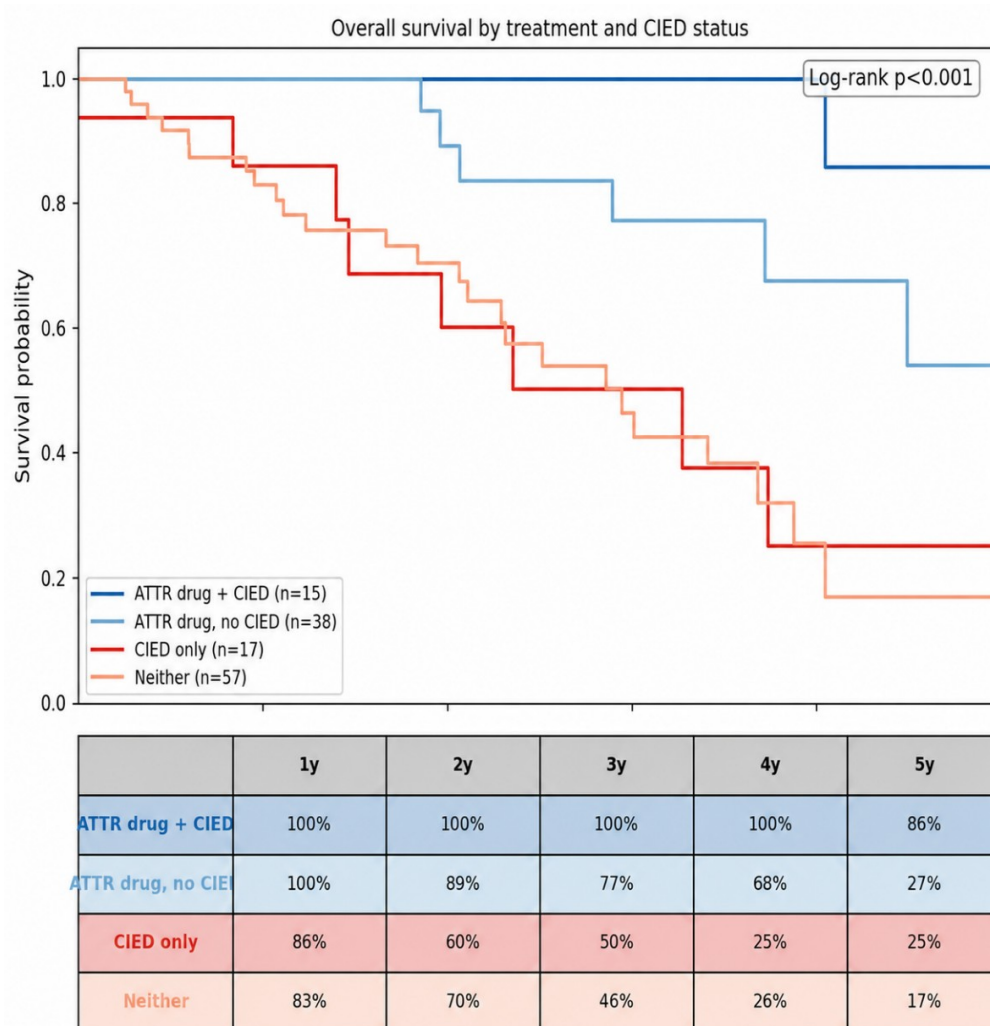


**Figura 40.** Intervalli tra la diagnosi di amiloidosi e l'impianto di CIED. In blu i casi in cui l'impianto ha preceduto la diagnosi, in rosso quella in cui l'ha seguita

L'ultima analisi condotta ha riguardato la sopravvivenza, stratificando i pazienti in 4 gruppi: soggetti con CIED e in terapia con farmaci disease modifying (n = 15), con terapia farmacologica ma senza dispositivo (n = 38), con solo dispositivo (n = 17) e senza terapia o dispositivo (n = 57).

Dal grafico di sopravvivenza di Kaplan-Meier si evince che c'è una differenza statisticamente significativa nell'andamento dei quattro gruppi (Log-rank  $p < 0,001$ ). I pazienti che hanno ricevuto sia la terapia eziologica che il device hanno una prognosi migliore rispetto agli altri, con una sopravvivenza a 5 anni dell'86%. I soggetti del secondo gruppo (solo farmaco) presentano una sopravvivenza a 2, 3, 4 e 5 anni rispettivamente dell'89%, 77%, 68% e 27%. Questi dati, benché peggiori rispetto a quelli del primo gruppo, sono comunque migliori rispetto a quelli dei pazienti con solo CIED o senza

farmaco e dispositivo. Nei “CIED only” infatti la sopravvivenza a 1 anno è dell’86%, che scende al 60% e al 50% nel secondo e terzo anno, per poi rimanere sul 25% nelle due registrazioni successive. I risultati peggiori si sono avuti nel quarto gruppo, dove la sopravvivenza è crollata dall’83% al primo anno al 17% al quinto.



**Figura 41.** Grafico di sopravvivenza di Kaplan-Meier

## 6. Discussione

L'amiloidosi da transtiretina è una patologia infiltrativa sistemica che presenta con un carattere progressivo e un'ampia variabilità clinica e strumentale. Precedentemente ritenuta rara, solo negli ultimi anni il perfezionamento delle tecniche diagnostiche ha permesso di aumentare la platea di casi riconosciuti, conferendo a questa condizione la rilevanza clinica ed epidemiologica che merita. L'introduzione dei farmaci disease modifying ha inoltre ampiamente modificato la storia naturale della patologia, consentendo di prolungare significativamente l'aspettativa di vita e la qualità della stessa.

Nonostante questi progressi vi sono ancora molti aspetti della gestione della patologia che possono essere migliorati, a partire dalla consapevolezza delle condizioni in grado di orientare il sospetto diagnostico. Secondo l'ESC working group on myocardial and pericardial diseases l'iter per la valutazione di un possibile caso di ATTR-CM va cominciato quando sono presenti un ispessimento della parete ventricolare sinistra e almeno una red flag o scenario tipico. Tra questi vengono normalmente citati lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata o i bassi voltaggi all'ECG, mentre i disturbi di conduzione, benché effettivamente già associati alla patologia, spesso non portano il clinico a sospettare l'amiloidosi, causando un ritardo diagnostico significativo.

L'aumentata prevalenza dei disturbi di conduzione in questa popolazione è già stata descritta in letteratura. Aaseth et al. ha condotto uno screening per amiloidosi cardiaca in 128 pazienti portatori di pacemaker e con ipertrofia ventricolare sinistra, riscontrando l'ATTR-CM nel 19% di questi (147). Donnellan et al ha seguito 369 pazienti con amiloidosi da transtiretina per 28 mesi, riportando che il 9.5% dei quali aveva già impiantato un pacemaker per un BAV di alto grado al momento dell'arruolamento dello studio e un ulteriore 11% lo ha inserito nel corso del periodo di osservazione (142).

È stato anche dimostrato come la severità delle aritmie sia correlata con un maggior grado di infiltrazione del tessuto di conduzione. Frustaci et al. hanno condotto uno studio su 45 pazienti affetti da amiloidosi cardiaca e li hanno sottoposti a biopsia endomiocardica. In 17 di questi il prelievo includeva sezioni del tessuto di conduzione e gli individui con il maggior grado di infiltrazione presentavano un aumentato rischio di bradi e tachiaritmie che hanno determinato la necessità di impiantare un ICD o un Pacemaker. Parallelamente, nei pazienti con maggior danno al sistema di conduzione si osservava anche una più marcata infiltrazione dell'arteria del tessuto di conduzione (151).

Nel nostro studio i soggetti sottoposti a impianto di CIED presentavano un peggior profilo clinico rispetto agli altri sia dal punto di vista anamnestico e laboratoristico che da quello ecocardiografico. I pazienti “CIEDs” riportavano una maggior prevalenza di fibrillazione atriale, specialmente FA permanente, e valori significativamente più elevati di NT-pro-BNP. È stata descritta anche una maggior presenza di coronaropatia ostruttiva, infarto e ipertensione, anche se per queste voci non è stata raggiunta la significatività statistica.

Per quanto riguarda le variabili ecocardiografiche, i pazienti portatori di dispositivi tendevano a presentare valori leggermente maggiori degli altri per quanto riguarda gli spessori della parete e del setto del ventricolo sinistro, nonché un maggior volume indicizzato dell'atrio sinistro. Queste differenze sono tuttavia modeste e non significative dal punto di vista statistico. Risultati più dirimenti sono stati invece raggiunti per la frazione di eiezione, ridotta in coloro che avevano impiantato un dispositivo (47%) rispetto agli altri (53%), con  $p = 0,018$ .

Nella sottoanalisi di confronto tra i pazienti con e senza terapia specifica invece le due popolazioni sono risultate più omogenee sia per le caratteristiche eco ed elettrocardiografiche che per quelle clinico-

anamnestiche. Le differenze tra i due gruppi non sono state supportate dalle evidenze statistiche per nessuno dei parametri esaminati.

Un dato interessante emerge dalla valutazione degli intervalli temporali intercorsi tra la diagnosi di amiloidosi e l'impianto del dispositivo. Nei pazienti in cui l'inserimento ha preceduto la scoperta della malattia il ritardo diagnostico medio si è attestato sui 4,22 anni, con una deviazione standard ampia, di 5,46 anni, a dimostrare la grande variabilità dei tempi di diagnosi. Nel gruppo in cui l'amiloidosi era già stata identificata invece l'impianto è avvenuto mediamente solo 2.01 anni dopo, con una deviazione più ridotta, pari a 1,53 anni.

Una possibile spiegazione di questi dati risiede nel diverso tipo di follow up a cui sono sottoposti i pazienti con una diagnosi di amiloidosi e quelli che apparentemente presentano solo un disturbo di conduzione. Nel primo caso i soggetti vengono tipicamente inseriti in un ambulatorio dedicato con visite cardiologiche periodiche, che permettono di identificare e quindi trattare precocemente le disfunzioni del sistema di conduzione. Quando invece la prima manifestazione è rappresentata da un blocco atrioventricolare o fascicolare la patologia viene solitamente trattata con l'impianto del dispositivo, ma spesso non si inizia un iter diagnostico precoce per amiloidosi, nonostante l'associazione della stessa con i disturbi di conduzione sia già nota in letteratura (142,145,147,151). Questo, tuttavia, aumenta il ritardo diagnostico, posticipando e potenzialmente precludendo la possibilità per il paziente di iniziare una terapia specifica per l'amiloidosi, con un peggioramento degli esiti.

Come evidenziato dalla nostra analisi della sopravvivenza, infatti, il gruppo sottoposto sia ad impianto di CIED che a trattamento con tafamidis, vutrisiran o acoramidis presentava una prognosi nettamente migliore rispetto agli altri, sia quando confrontata con i soggetti in sola terapia farmacologica che soprattutto con quelli che non erano stati sottoposti a questa, indipendentemente dalla presenza del solo CIED. Ciò è in linea con la

letteratura scientifica, che ha già dimostrato come la terapia specifica riduca la mortalità (83,101,122,152,153).

Da questi dati emerge come limitarsi al solo impianto del dispositivo in un paziente che si presenta con un disturbo di conduzione senza prendere in considerazione la possibile presenza di una patologia infiltrativa possa essere un'occasione persa per la diagnosi precoce e quindi per un inizio tempestivo della terapia, diminuendo le possibilità di accesso a cure appropriate e potenzialmente riducendo l'aspettativa di vita.

Il nostro studio, benché monocentrico, si inserisce in un network europeo nascente proposto al miglioramento della consapevolezza sull'associazione tra patologie del sistema di conduzione e amiloidosi cardiaca da transtiretina.

## **6.1. Limiti dello studio**

Il presente studio mostra alcune limitazioni che vanno tenute in considerazione per la corretta interpretazione dei risultati. Queste sono legate alla numerosità del campione, di 127 soggetti, che benché non particolarmente ridotta potrebbe aver limitato la potenza statistica delle analisi comparative. Inoltre, si tratta di uno studio monocentrico, fatto che potrebbe influire negativamente sulla possibilità di estendere i risultati al resto della popolazione affetta da amiloidosi cardiaca da transtiretina.

## 7. Conclusioni

Il nostro studio conferma come i pazienti portatori di CIED presentino generalmente un quadro clinico più compromesso, suggerendo come il coinvolgimento del sistema di conduzione sia un indice di un grado avanzato della patologia piuttosto che un fenomeno isolato.

L'elemento più incisivo emerso da questo lavoro risulta essere la necessità di un miglioramento della consapevolezza dell'associazione tra amiloidosi e disturbi di conduzione. Questi nella pratica clinica non sono ancora presi in considerazione al pari di altre red flags più note, quali ipertrofia ventricolare sinistra, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche o scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata; tuttavia, come abbiamo dimostrato possono essere un campanello d'allarme per far sospettare la patologia.

Come si evince dalla nostra analisi l'importanza del corretto inquadramento delle patologie del sistema di conduzione nei pazienti con amiloidosi ha importanti risvolti prognostici e terapeutici. Identificare l'ATTR-CM nel momento dell'impianto del CIED permette di offrire un trattamento che non si limita al dispositivo, ma può comprendere anche l'utilizzo di farmaci specifici quali tafamidis, acoramidis o vutrisiran.

Come abbiamo dimostrato questo doppio approccio interventistico e farmacologico migliora in maniera significativa la prognosi rispetto ai pazienti che vengono valutati solo per il disturbo di conduzione e trattati unicamente con CIED.

È quindi fondamentale diffondere l'awareness nei confronti della relazione tra amiloidosi e patologie del sistema di conduzione in modo tale da offrire questa duplice strategia terapeutica al maggior numero possibile di soggetti.

## 8. Bibliografia

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda SI, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 1 gennaio 2007;14(3):179–83. doi:10.1080/13506120701460923 PubMed PMID: 17701465.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S ichi, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. ottobre 2016;23(4):209–13. doi:10.1080/13506129.2016.1257986
3. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, McPhail ED, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 1 ottobre 2024;31(4):249–56. doi:10.1080/13506129.2024.2405948 PubMed PMID: 39350582.
4. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1 gennaio 2010;Unusual Cardiomyopathies52(4):347–61. doi:10.1016/j.pcad.2009.11.007
5. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. dicembre 2022;24(12):2342–51. doi:10.1002/ejhf.2532 PubMed PMID: 35509173; PubMed Central PMCID: PMC10084346.
6. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:561–87. doi:10.1007/978-3-319-67144-4\_30 PubMed PMID: 29214592.
7. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 7 ottobre 2017;38(38):2879–87. doi:10.1093/eurheartj/ehx350 PubMed PMID: 29019612; PubMed Central PMCID: PMC5837725.
8. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 7 ottobre 2015;36(38):2585–94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338
9. Cappelli F, Franco AD, Vergaro G, Mazzoni C, Argirò A, Pieroni M, et al. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *International Journal of Cardiology*. 1 luglio 2023;382:87–90. doi:10.1016/j.ijcard.2023.03.063 PubMed PMID: 37004943.

10. De Michieli L, Stoppa G, Sinigiani G, Previato L, Lorenzoni G, Salvalaggio A, et al. Hospitalization-based epidemiology of systemic and cardiac amyloidosis in the Veneto Region, Italy. *Int J Cardiol.* 1 aprile 2024;400:131804. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131804 PubMed PMID: 38262481.
11. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* ottobre 2021;3(4):488–505. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.006 PubMed PMID: 34729521; PubMed Central PMCID: PMC8543085.
12. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008;40(3):232–9. doi:10.1080/07853890701842988 PubMed PMID: 18382889.
13. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* aprile 2014;2(2):113–22. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004 PubMed PMID: 24720917; PubMed Central PMCID: PMC3984539.
14. Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro Psikiyatr Ars.* 6 maggio 2019;56(2):150–6. doi:10.29399/npa.23502 PubMed PMID: 31223250; PubMed Central PMCID: PMC6563867.
15. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* giugno 2022;93(6):668–78. doi:10.1136/jnnp-2021-327909 PubMed PMID: 35256455; PubMed Central PMCID: PMC9148983.
16. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid.* 2015;22(3):171–4. doi:10.3109/13506129.2015.1051219 PubMed PMID: 26123279.
17. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 23 settembre 2020;21(1):198. doi:10.1186/s12875-020-01252-4 PubMed PMID: 32967612; PubMed Central PMCID: PMC7513485.
18. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol.* ottobre 2019;39(5):578–88. doi:10.1055/s-0039-1688994 PubMed PMID: 31639841.

19. Gagliardi C, Perfetto F, Lorenzini M, Ferlini A, Salvi F, Milandri A, et al. Phenotypic profile of Ile68Leu transthyretin amyloidosis: an underdiagnosed cause of heart failure. *Eur J Heart Fail.* ottobre 2018;20(10):1417–25. doi:10.1002/ejhf.1285 PubMed PMID: 30070416.
20. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol.* maggio 2016;263(5):916–24. doi:10.1007/s00415-016-8064-9 PubMed PMID: 26984605.
21. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, Minutoli F, Stancanelli C, Gentile L, et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *J Neuromuscul Dis.* 22 luglio 2015;2(s2):S39–48. doi:10.3233/JND-150091 PubMed PMID: 27858761; PubMed Central PMCID: PMC5271421.
22. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 12 luglio 2016;68(2):161–72. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.596 PubMed PMID: 27386769; PubMed Central PMCID: PMC4940135.
23. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion.* 1 gennaio 2013;29(1):63–76. doi:10.1185/03007995.2012.754348 PubMed PMID: 23193944.
24. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J.* maggio 2012;33(9):1120–7. doi:10.1093/eurheartj/ehr383 PubMed PMID: 21992998.
25. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic Amyloidoses. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745–74. doi:10.1146/annurev-biochem-072611-130030 PubMed PMID: 23451869; PubMed Central PMCID: PMC4044913.
26. Galkin AP, Mitkevich VA, Makarov AA, Valina AA, Sysoev EI. Pathological and Functional Brain Amyloids: A New Concept Explaining the Differences. *Int J Mol Sci.* 28 ottobre 2025;26(21):10459. doi:10.3390/ijms262110459 PubMed PMID: 41226495; PubMed Central PMCID: PMC12609487.
27. Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I, Naiki H, Gejyo F. Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone.* luglio 2009;45 Suppl 1:S39-42. doi:10.1016/j.bone.2009.03.655 PubMed PMID: 19303954.
28. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 14 maggio 2021;128(10):1554–75.

- doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318187 PubMed PMID: 33983835; PubMed Central PMCID: PMC8561842.
29. Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, Obici L, Palladini G, Russo P, et al. The workings of the amyloid diseases. *Annals of Medicine*. 1 gennaio 2007;39(3):200–7. doi:10.1080/07853890701206887 PubMed PMID: 17457717.
  30. Salzillo C, Franco R, Ronchi A, Quaranta A, Marzullo A. Cardiac Amyloidosis: State-of-the-Art Review in Molecular Pathology. *Curr Issues Mol Biol*. 16 ottobre 2024;46(10):11519–36. doi:10.3390/cimb46100684 PubMed PMID: 39451564; PubMed Central PMCID: PMC11506355.
  31. Saraiva MJM. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Letters*. 2001;498(2–3):201–3. doi:10.1016/S0014-5793(01)02480-2
  32. Lim KH, Dasari AKR, Hung I, Gan Z, Kelly JW, Wemmer DE. Structural Changes Associated with Transthyretin Misfolding and Amyloid Formation Revealed by Solution and Solid-State NMR. *Biochemistry*. 5 aprile 2016;55(13):1941–4. doi:10.1021/acs.biochem.6b00164 PubMed PMID: 26998642; PubMed Central PMCID: PMC4904294.
  33. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., curatori. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 12. Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
  34. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 4 settembre 2012;126(10):1286–300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915 PubMed PMID: 22949539; PubMed Central PMCID: PMC3501197.
  35. Tschöpe C, Elsanhoury A, Kristen AV. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-2025 Update: Current Diagnostic Approaches and Emerging Therapeutic Options. *J Clin Med*. 7 luglio 2025;14(13):4785. doi:10.3390/jcm14134785 PubMed PMID: 40649158; PubMed Central PMCID: PMC12250813.
  36. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 26 novembre 2019;74(21):2638–51. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.056
  37. Rochlani YM, Nishi SN, Hakeem A, Bhatti S. Abstract 20097: Burden of Arrhythmias in Patients Hospitalized With Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 10 novembre 2015;132(suppl\_3):A20097–A20097. doi:10.1161/circ.132.suppl\_3.20097
  38. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22(3):147–55. doi:10.3109/13506129.2015.1028616 PubMed PMID: 25997105.

39. Bazoukis G, Saplaouras A, Efthymiou P, Yiannikourides A, Liu T, Sfairopoulos D, et al. Atrial fibrillation in the setting of cardiac amyloidosis - A review of the literature. *J Cardiol.* settembre 2024;84(3):155–60. doi:10.1016/j.jjcc.2024.03.008 PubMed PMID: 38565394.
40. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 9 aprile 2019;73(13):1733–4. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.035 PubMed PMID: 30947929.
41. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 12 maggio 2009;119(18):2490–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014
42. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J.* novembre 1995;74(5):541–4. doi:10.1136/hrt.74.5.541 PubMed PMID: 8562243; PubMed Central PMCID: PMC484078.
43. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* settembre 2019;12(9):e006075. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075 PubMed PMID: 31480867; PubMed Central PMCID: PMC6736650.
44. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 20 febbraio 2013;8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31 PubMed PMID: 23425518; PubMed Central PMCID: PMC3584981.
45. Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 15 dicembre 2009;287(1–2):178–84. doi:10.1016/j.jns.2009.07.028 PubMed PMID: 19709674.
46. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 22 aprile 2013;2(2):e000098. doi:10.1161/JAHA.113.000098 PubMed PMID: 23608605; PubMed Central PMCID: PMC3647259.
47. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci.* agosto 2014;119(3):223–8. doi:10.3109/03009734.2014.895786 PubMed PMID: 24620715; PubMed Central PMCID: PMC4116761.
48. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 27 aprile 2014;9:61.

doi:10.1186/1750-1172-9-61 PubMed PMID: 24767411; PubMed Central PMCID: PMC4005902.

49. Minnella AM, Rissotto R, Antoniazzi E, Di Girolamo M, Luigetti M, Maceroni M, et al. Ocular Involvement in Hereditary Amyloidosis. *Genes (Basel)*. 22 giugno 2021;12(7):955. doi:10.3390/genes12070955 PubMed PMID: 34206500; PubMed Central PMCID: PMC8304974.
50. Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, Rowczenio D, Rendell NB, Canetti D, et al. The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res*. 2 aprile 2019;5(3):145–53. doi:10.1002/cjp2.126 PubMed PMID: 30740936; PubMed Central PMCID: PMC6648380.
51. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 20 settembre 2005;46(6):1076–84. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073 PubMed PMID: 16168294.
52. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 15 aprile 2008;51(15):1509–10; author reply 1510. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.038 PubMed PMID: 18402909.
53. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 14 giugno 2016;133(24):2404–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612 PubMed PMID: 27143678.
54. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *New England Journal of Medicine*. 16 aprile 2020;382(16):1567–8. doi:10.1056/NEJMc1917321
55. Zampieri M, Nardi G, Monaco GD, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *International Journal of Cardiology*. 15 luglio 2021;335:123–7. doi:10.1016/j.ijcard.2021.04.023 PubMed PMID: 33865873.
56. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. *JACC*. 20 settembre 2016;68(12):1323–41. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.053
57. D B, F T, A B, G G, A D, V P, et al. Transthyretin amyloidosis cardiomyopathy in Greece: Clinical insights from the National Referral Center. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. ottobre 2024;79. doi:10.1016/j.hjc.2023.09.019 PubMed PMID: 37805173.
58. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future

- Directions. *Current Problems in Cardiology*. 1 gennaio 2018;43(1):10–34. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003
59. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol*. marzo 2021;44(3):322–31. doi:10.1002/clc.23572 PubMed PMID: 33595871; PubMed Central PMCID: PMC7943900.
60. Jj M, DI M, A D, M G, NI P, Sm J, et al. Relationship between monoclonal gammopathy and cardiac amyloid type. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. giugno 2013;22(3). doi:10.1016/j.carpath.2012.09.001 PubMed PMID: 23102805.
61. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid Heart Disease. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):178–84. PubMed PMID: 16107109; PubMed Central PMCID: PMC1163465.
62. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 7 luglio 2020;142(1):e7–22. doi:10.1161/CIR.0000000000000792 PubMed PMID: 32476490.
63. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation*. 15 febbraio 1995;91(4):1269–71. doi:10.1161/01.cir.91.4.1269 PubMed PMID: 7850970.
64. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 15 febbraio 1987;59(5):418–22. doi:10.1016/0002-9149(87)90948-9 PubMed PMID: 2949593.
65. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 1 aprile 2018;18(Suppl 2):s30–5. doi:10.7861/clinmedicine.18-2s-s30 PubMed PMID: 29700090; PubMed Central PMCID: PMC6334035.
66. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. febbraio 2014;7(2):157–65. doi:10.1016/j.jcmg.2013.10.008 PubMed PMID: 24412190.
67. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 20 ottobre 2015;132(16):1570–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567 PubMed PMID: 26362631; PubMed Central PMCID: PMC4606985.
68. Carvalho FP de, Erthal F, Azevedo CF. The Role of Cardiac MR Imaging in the Assessment of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. agosto 2019;27(3):453–63. doi:10.1016/j.mric.2019.04.005 PubMed PMID: 31279449.

69. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 7 aprile 2021;42(16):1554–68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072 PubMed PMID: 33825853; PubMed Central PMCID: PMC8060056.
70. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(5):413–7. doi:10.1016/j.carpath.2016.07.001 PubMed PMID: 27469499.
71. Myocardial Calcification as a Rare Cause of Congestive Heart Failure: A Case Report [Internet]. [citato 14 aprile 2026]. Disponibile su: [https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/107424840501000208?src=geftfr&utm\\_source=sciedirect\\_contenthosting&getft\\_integrator=sciedirect\\_contenthosting](https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/107424840501000208?src=geftfr&utm_source=sciedirect_contenthosting&getft_integrator=sciedirect_contenthosting) doi:10.1177/107424840501000208
72. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 marzo 2013;6(2):195–201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132 PubMed PMID: 23400849; PubMed Central PMCID: PMC3727049.
73. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 21 aprile 2021;42(16):1554–68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072 PubMed PMID: 33825853; PubMed Central PMCID: PMC8060056.
74. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 9 giugno 2020;75(22):2851–62. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.022 PubMed PMID: 32498813.
75. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *JACC.* 21 marzo 2023;81(11):1076–126. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022
76. Stark Z, Schofield D, Martyn M, Rynehart L, Shrestha R, Alam K, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genet Med.* gennaio 2019;21(1):173–80. doi:10.1038/s41436-018-0006-8 PubMed PMID: 29765138.

77. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. agosto 2020;13(4):e000067. doi:10.1161/HCG.000000000000067
78. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. maggio 2015;17(5):405–23. doi:10.1038/gim.2015.30
79. Schobers G, Schieving JH, Yntema HG, Pennings M, Pfundt R, Derks R, et al. Reanalysis of exome negative patients with rare disease: a pragmatic workflow for diagnostic applications. *Genome Med*. 17 giugno 2022;14(1):66. doi:10.1186/s13073-022-01069-z PubMed PMID: 35710456; PubMed Central PMCID: PMC9204949.
80. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 21 giugno 2017;38(24):1905–8. doi:10.1093/eurheartj/ehx047 PubMed PMID: 28605421; PubMed Central PMCID: PMC5837229.
81. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 27 settembre 2005;112(13):2047–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187 PubMed PMID: 16186440.
82. Marotta C, Ciccone L, Orlandini E, Rossello A, Nencetti S. A Snapshot of the Most Recent Transthyretin Stabilizers. *Int J Mol Sci*. 16 settembre 2024;25(18):9969. doi:10.3390/ijms25189969 PubMed PMID: 39337457; PubMed Central PMCID: PMC11432176.
83. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 settembre 2018;379(11):1007–16. doi:10.1056/NEJMoa1805689 PubMed PMID: 30145929.
84. Garcia-Pavia P, Gonzalez-Lopez E, Anderson LJ, Cappelli F, Damy T, Fontana M, et al. Non-amyloid specific treatment for transthyretin cardiac amyloidosis: a clinical consensus statement of the ESC Heart Failure Association. *Eur Heart J*. 5 gennaio 2026;47(1):22–36. doi:10.1093/eurheartj/ehaf710 PubMed PMID: 41055898.
85. American College of Cardiology [Internet]. [citato 7 giugno 2026]. 2023 ACC Expert Consensus on Cardiac Amyloidosis: Key Points. Disponibile su: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2023/01/19/14/49/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2ften-points-to->

remember%2f2023%2f01%2f19%2f14%2f49%2f2023-acc-consensus-on-cardiac-amyloidosis

86. Negreira-Caamaño M, Martínez-Del Río J, Morón-Alguacil A, Pérez-Díaz P, Piqueras-Flores J. Starting sacubitril-valsartan is safe in patients with transthyretin cardiac amyloidosis and impaired ejection fraction. *Rev Port Cardiol*. 1 febbraio 2023;42(2):183–6. doi:10.1016/j.repc.2022.12.008
87. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax*. settembre 1982;37(9):711–2. doi:10.1136/thx.37.9.711 PubMed PMID: 6891504; PubMed Central PMCID: PMC459412.
88. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(12):1473–4. doi:10.1016/j.jacep.2019.10.013
89. Ferrari Chen YF, Aimo A, Castiglione V, Chubuchna O, Morfino P, Fabiani I, et al. Etiological Treatment of Cardiac Amyloidosis: Standard of Care and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep*. 15 aprile 2025;22(1):16. doi:10.1007/s11897-025-00701-4 PubMed PMID: 40232627; PubMed Central PMCID: PMC12000256.
90. Pfizer. OPEN-LABEL SAFETY AND EFFICACY EVALUATION OF FX-1006A IN SUBJECTS WITH TRANSTHYRETIN (TTR) AMYLOIDOSIS [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); luglio 2021 [citato 17 aprile 2026]. Clinical trial registration no.: NCT00925002. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00925002>
91. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. dicembre 2013;6(6):1011–20. doi:10.1007/s12265-013-9512-x PubMed PMID: 24101373; PubMed Central PMCID: PMC3838581.
92. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12 giugno 2012;109(24):9629–34. doi:10.1073/pnas.1121005109 PubMed PMID: 22645360; PubMed Central PMCID: PMC3386102.
93. Garcia-Pavia P, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Perfetto F, Hanna M, et al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. *JACC Heart Fail*. gennaio 2024;12(1):150–60. doi:10.1016/j.jchf.2023.08.032 PubMed PMID: 37943223.
94. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11

- giugno 2013;110(24):9992–7. doi:10.1073/pnas.1300761110 PubMed PMID: 23716704; PubMed Central PMCID: PMC3683741.
95. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 11 gennaio 2024;390(2):132–42. doi:10.1056/NEJMoa2305434 PubMed PMID: 38197816.
  96. Ibrahim M, Saint Croix GR, Lacy S, Fattouh M, Barillas-Lara MI, Behrooz L, et al. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review. *Heart Fail Rev*. marzo 2022;27(2):517–24. doi:10.1007/s10741-021-10143-4 PubMed PMID: 34272629.
  97. Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs*. 2023;37(2):127–42. doi:10.1007/s40259-023-00577-7 PubMed PMID: 36795354; PubMed Central PMCID: PMC9933836.
  98. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med*. 26 ottobre 2023;389(17):1553–65. doi:10.1056/NEJMoa2300757 PubMed PMID: 37888916; PubMed Central PMCID: PMC10757426.
  99. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2 gennaio 2023;30(1):18–26. doi:10.1080/13506129.2022.2091985 PubMed PMID: 35875890.
  100. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. febbraio 2021;109(2):372–82. doi:10.1002/cpt.1974 PubMed PMID: 32599652.
  101. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2 gennaio 2025;392(1):33–44. doi:10.1056/NEJMoa2409134 PubMed PMID: 39213194.
  102. Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs*. 2023;37(2):127–42. doi:10.1007/s40259-023-00577-7 PubMed PMID: 36795354; PubMed Central PMCID: PMC9933836.
  103. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol*.

- 2022;269(12):6416–27. doi:10.1007/s00415-022-11276-8 PubMed PMID: 35908242; PubMed Central PMCID: PMC9618524.
104. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 5 luglio 2018;379(1):22–31. doi:10.1056/NEJMoa1716793 PubMed PMID: 29972757; PubMed Central PMCID: PMC12611561.
105. Prakash TP, Yu J, Migawa MT, Kinberger GA, Wan WB, Østergaard ME, et al. Comprehensive Structure-Activity Relationship of Triantennary N-Acetylgalactosamine Conjugated Antisense Oligonucleotides for Targeted Delivery to Hepatocytes. *J Med Chem.* 24 marzo 2016;59(6):2718–33. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01948 PubMed PMID: 26914862.
106. Viney NJ, Guo S, Tai LJ, Baker BF, Aghajan M, Jung SW, et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail.* febbraio 2021;8(1):652–61. doi:10.1002/ehf2.13154 PubMed PMID: 33283485; PubMed Central PMCID: PMC7835591.
107. Coelho T, Marques W, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC, et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA.* 17 ottobre 2023;330(15):1448–58. doi:10.1001/jama.2023.18688 PubMed PMID: 37768671; PubMed Central PMCID: PMC10540057.
108. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, et al. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* agosto 2024;30(8):973–80. doi:10.1016/j.cardfail.2023.11.016 PubMed PMID: 38065307.
109. Ionis completes enrollment in landmark Phase 3 CARDIO-TTRansform study in patients with TTR-mediated amyloid cardiomyopathy | Ionis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [citato 24 aprile 2026]. Disponibile su: <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/ionis-completes-enrollment-landmark-phase-3-cardio-ttransform>
110. Finn JD, Smith AR, Patel MC, Shaw L, Youniss MR, van Heteren J, et al. A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. *Cell Rep.* 27 febbraio 2018;22(9):2227–35. doi:10.1016/j.celrep.2018.02.014 PubMed PMID: 29490262.
111. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 5 agosto 2021;385(6):493–502. doi:10.1056/NEJMoa2107454 PubMed PMID: 34215024.
112. Kotit S. Lessons from the first-in-human in vivo CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2023(1):e202304.

doi:10.21542/gcsp.2023.4 PubMed PMID: 37928601; PubMed Central PMCID: PMC10624232.

113. Intellia Therapeutics. MAGNITUDE: A Phase 3, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NTLA-2001 in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR-CM) [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); marzo 2026 [citato 16 aprile 2026]. Clinical trial registration no.: NCT06128629. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06128629>
114. Nuvolone M, Nevone A, Merlini G. Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs*. settembre 2022;36(5):591–608. doi:10.1007/s40259-022-00550-w PubMed PMID: 36094752; PubMed Central PMCID: PMC9466354.
115. Antibody-Associated Reversal of ATTR Amyloidosis–Related Cardiomyopathy | NEJM. *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citato 17 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2304584>
116. Prothena Biosciences Limited. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Intravenous PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); agosto 2020 [citato 17 aprile 2026]. Clinical trial registration no.: NCT03336580. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336580>
117. Neurimmune AG. A Phase 1, First-in-Human, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Single and Multiple Ascending Dose Study of NI006 in Patients With Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy Followed by an Open-Label Extension [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); novembre 2023 [citato 17 aprile 2026]. Clinical trial registration no.: NCT04360434. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04360434>
118. Alexion Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amyloid Depleter ALXN2220 in Adult Participants With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); febbraio 2026 [citato 17 aprile 2026]. Clinical trial registration no.: NCT06183931. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06183931>
119. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart*. 2023;18(1):59. doi:10.5334/gh.1262 PubMed PMID: 37901600; PubMed Central PMCID: PMC10607607.
120. Porcari A, Milani P, Longhi S, Cappelli F, Vagnarelli F, Aimo A, et al. Clinical phenotype and prognosis of real-world patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy treated with tafamidis. *Eur J Heart Fail*. dicembre

- 2025;27(12):2952–60. doi:10.1002/ejhf.70071 PubMed PMID: 41317156; PubMed Central PMCID: PMC12803573.
121. Sperry BW, Hanna M, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Floden L, Stewart M, et al. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1 marzo 2023;8(3):275–80. doi:10.1001/jamacardio.2022.5251 PubMed PMID: 36723935; PubMed Central PMCID: PMC9996391.
122. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation.* 4 marzo 2025;151(9):601–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072771 PubMed PMID: 39556242; PubMed Central PMCID: PMC11875408.
123. Ali K, Ali AE, Alayyat A, Awad MK, Majeed H, Amer MS, et al. Cardiac Amyloidosis in the Real World: Clinical Presentations, Disease Overlap, and Therapeutic Imperatives. *Rev Cardiovasc Med.* 20 ottobre 2025;26(10):42514. doi:10.31083/RCM42514 PubMed PMID: 41209119; PubMed Central PMCID: PMC12593812.
124. Anastasi G., Cannas M., Cavaletti G., Cinti S. Trattato di anatomia umana sistematica e funzionale. Vol. 1: Tegumento, sistema locomotore, sistema circolatorio, organi linfoidi ed emopoietici. Vol. 1. Edi. Ermes; 2019.
125. Conti F, Bagni MA, Battaglia-Mayer A, Battaglini PP. *Fisiologia medica* (Vol. 2). 3ª ed. Vol. 2. Edi. Ermes; 2020.
126. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *JACC.* 20 agosto 2019;74(7):e51–156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044
127. Salinas-Arce J, Alca-Clares R, Gonzales-Luna AC, Cabrera-Saldaña M, Mendoza-Novoa P, Solórzano-Altamirano P, et al. [Cardiac arrhythmias and amyloidosis]. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2022;3(2):82–97. doi:10.47487/apcyccv.v3i2.217 PubMed PMID: 37351307; PubMed Central PMCID: PMC10284580.
128. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1145 p.
129. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Barbash IM, Barrabés JA, et al. Linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca. *G ITAL CARDIOL.* 2021;23(7).
130. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *JACC.* 17 marzo 2009;53(11):976–81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013

131. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 20 ottobre 2015;132(16):1570–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567 PubMed PMID: 26362631; PubMed Central PMCID: PMC4606985.
132. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. agosto 2011;8(8):1308–39. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020 PubMed PMID: 21787999.
133. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 18 settembre 2012;126(12):1495–510. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813 PubMed PMID: 22988046.
134. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol*. novembre 2006;17(2):139–52. doi:10.1007/s10840-006-9065-x PubMed PMID: 17334913.
135. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation*. maggio 1981;63(5):1043–9. doi:10.1161/01.cir.63.5.1043 PubMed PMID: 7471363.
136. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. febbraio 2013;6(1):101–7. doi:10.1161/CIRCEP.112.975102 PubMed PMID: 23390123.
137. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 11 giugno 2019;73(22):2872–91. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003 PubMed PMID: 31171094; PubMed Central PMCID: PMC6724183.
138. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, Sperry B, Hanna M, Collier P, et al. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol*. 19 ottobre 2021;3(4):506–15. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.010 PubMed PMID: 34729522; PubMed Central PMCID: PMC8543134.
139. Bourgault S, Choi S, Buxbaum JN, Kelly JW, Price JL, Reixach N. Mechanisms of transthyretin cardiomyocyte toxicity inhibition by resveratrol analogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 15 luglio 2011;410(4):707–13. doi:10.1016/j.bbrc.2011.04.133

140. Jonker DL, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA, Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in hereditary transthyretin (ATTRm) amyloidosis: A marker for neuropathy or cardiomyopathy in case of heart failure? *J Nucl Cardiol.* ottobre 2020;27(5):1774–84. doi:10.1007/s12350-018-01477-y PubMed PMID: 30374850; PubMed Central PMCID: PMC7599160.
141. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Lacroix C, et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* dicembre 2016;9(12):1432–41. doi:10.1016/j.jcmg.2016.07.008 PubMed PMID: 27838303.
142. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Hanna M, Kanj M, Patel DR, et al. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1 agosto 2020;128:140–6. doi:10.1016/j.amjcard.2020.05.021 PubMed PMID: 32650908.
143. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 29 settembre 2009;120(13):1203–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334 PubMed PMID: 19752327.
144. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* maggio 2013;161(4):525–32. doi:10.1111/bjh.12286 PubMed PMID: 23480608; PubMed Central PMCID: PMC4296340.
145. Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, Coniglio AC, Karra R, Pokorney SD, et al. Cardiac Implantable Electronic Devices: A Window Into the Evolution of Conduction Disease in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* settembre 2020;6(9):1144–54. doi:10.1016/j.jacep.2020.04.020 PubMed PMID: 32972550.
146. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag.* marzo 2018;9(3):3051–7. doi:10.19102/icrm.2018.090301 PubMed PMID: 32477799; PubMed Central PMCID: PMC7252761.
147. Aaseth E, Christiansen JR. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in pacemaker patients. *ESC Heart Fail.* aprile 2024;11(2):871–6. doi:10.1002/ehf2.14645 PubMed PMID: 38204282; PubMed Central PMCID: PMC10966205.
148. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, et al. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol.* novembre 2019;30(11):2427–32. doi:10.1111/jce.14180 PubMed PMID: 31515942.
149. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of

Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 20 agosto 2019;140(8). doi:10.1161/CIR.0000000000000627

150. Raslan MA, Nabi HA, Odeh NB, Alatout MH, Baqal O, Abbas MT, et al. Prognostic Factors and Implantable Cardioverter-Defibrillator Outcomes in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Comprehensive Retrospective Study. *Rev Cardiovasc Med*. 20 gennaio 2026;27(1):39760. doi:10.31083/RCM39760 PubMed PMID: 41659101; PubMed Central PMCID: PMC12873664.
151. Frustaci A, Verardo R, Russo MA, Caldarulo M, Alfarano M, Galea N, et al. Infiltration of Conduction Tissue Is a Major Cause of Electrical Instability in Cardiac Amyloidosis. *J Clin Med*. 23 febbraio 2023;12(5):1798. doi:10.3390/jcm12051798 PubMed PMID: 36902585; PubMed Central PMCID: PMC10003445.
152. Porcari A, Milani P, Longhi S, Cappelli F, Vagnarelli F, Aimo A, et al. Clinical phenotype and prognosis of real-world patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy treated with tafamidis. *Eur J Heart Fail*. dicembre 2025;27(12):2952–60. doi:10.1002/ejhf.70071 PubMed PMID: 41317156; PubMed Central PMCID: PMC12803573.
153. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. marzo 2023;30(1):1–9. doi:10.1080/13506129.2022.2091985 PubMed PMID: 35875890.