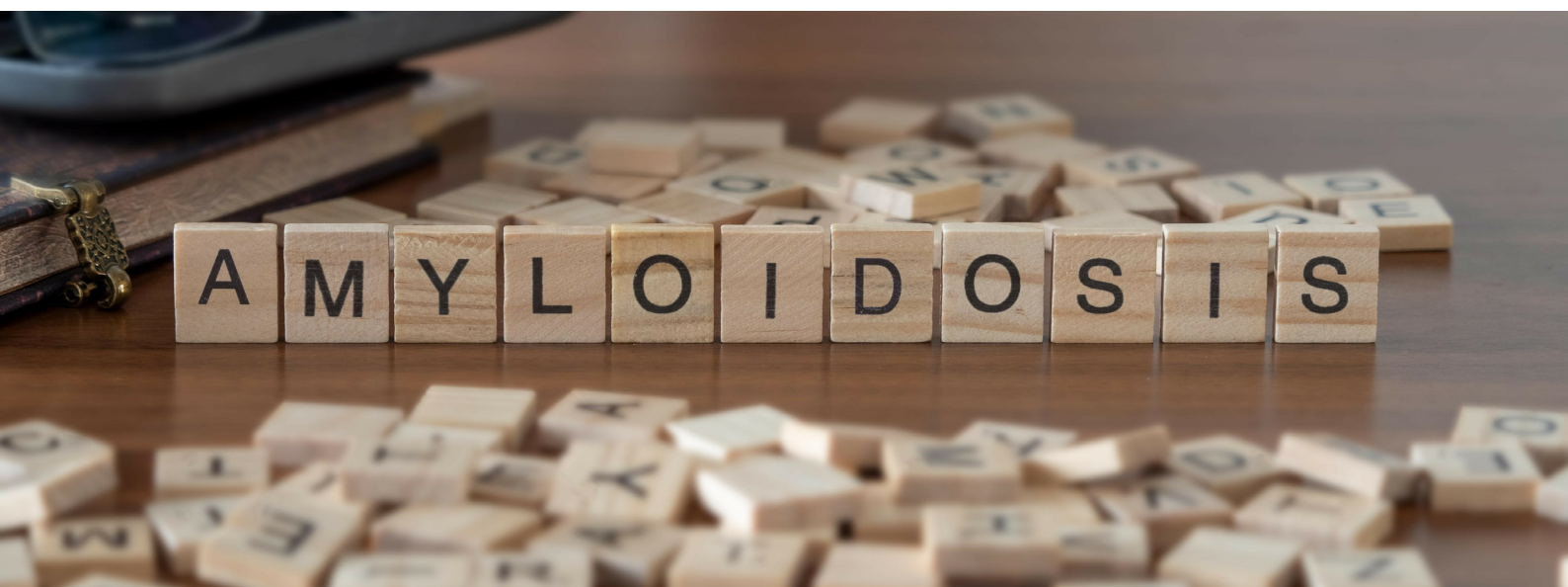


Amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR): il punto di vista del geriatra e del medico di medicina generale (MMG)

Dott. Massimo Mammucari¹; Prof. Giovambattista Desideri²

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



Negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza del medico e la capacità di fare diagnosi di amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR), nonostante rimanga ancora una patologia sottodiagnosticata. Il sospetto di diagnosi di ATTR avviene, spesso, a seguito di esami routinari come ECG o Ecocardiogramma poi confermati da esami più specialistici. La gestione di un paziente con ATTR viene presa in carico dai Centri di riferimento per cui è fondamentale, in fase di sospetto diagnostico, intervenire precocemente.

Analizziamo quanto sia importante l'interazione tra MMG (che primo tra tutti vede il paziente) e il geriatra.

Il punto di vista del geriatra

Qual è la forma di ATTR-CM più comune nell'anziano?

La forma più comune di ATTR-CM nell'anziano è senza dubbio l'ATTRwt, la cui prevalenza raggiunge il 20-25% negli ultraottantenni, per arrivare al 37% oltre i 95 anni¹. L'età mediana alla diagnosi di ATTRwt è >70 anni². Considerando l'invecchiamento progressivo della popolazione e il miglioramento delle procedure diagnostiche, la prevalenza e l'incidenza dell'ATTR-CM sono destinate ad aumentare nel prossimo futuro².

Come riconoscere l'ATTR-CM nell'anziano?

Il sospetto di ATTR-CM dovrebbe sorgere nel caso di pazienti anziani con scompenso cardiaco, che presentano dei livelli elevati di troponina o dei livelli di NT-proBNP sproporzionati rispetto al quadro clinico³. Oltre allo scompenso, le manifestazioni cardiovascolari dell'ATTR possono comprendere stenosi aortica e aritmie, quali fibrillazione atriale o disturbi del sistema di conduzione². Altri elementi indicativi di ATTR-CM in un paziente anziano sono la presenza di ipertensione transitoria e di ipotensione con sincope o la scarsa tolleranza agli ACE-inibitori o ai bloccanti del recettore per l'angiotensina (possono indurre/esacerbare l'ipotensione arteriosa) e ai beta bloccanti (possono ridurre la portata cardiaca senza garantire dei benefici in termini di rimodellamento ventricolare). Il rilievo anamnestico di sindrome del tunnel carpale (soprattutto se bilaterale), stenosi del canale spinale lombare e rottura spontanea del tendine del bicipite può indirizzare il clinico verso la diagnosi³. Anche la disfunzione autonoma può accompagnare l'ATTR, provocando ipotensione ortostatica, sincope o pre-sincope, con il conseguente aumento del rischio di cadute, così come sintomi gastrointestinali, quali sazietà precoce, nausea o sensazione di gonfiore addominale e problematiche a livello urinario, intestinale o sessuale. Considerando l'età avanzata al momento della diagnosi, i pazienti con ATTR-CM possono presentare, inoltre, varie comorbidità, a volte esacerbate dall'ATTR, quali disturbi neurologici, muscoloscheletrici o gastrointestinali. Il sintomo più debilitante dell'ATTR-CM nell'anziano è sicuramente l'astenia, che può determinare una notevole limitazione della mobilità e dell'autonomia del paziente².

Quali specialisti coinvolgere?

Le manifestazioni dell'ATTR-CM hanno un impatto importante sulla mobilità e sullo stato funzionale dei pazienti anziani, compromettendone l'autonomia e peggiorandone la qualità di vita. Mentre gli specialisti tipicamente impegnati nella gestione dell'ATTR (principalmente i cardiologi e i neurologi, ma anche gli elettrofisiologi, i chirurghi ortopedici e i medici di medicina interna) possono trattare i sintomi specifici di loro pertinenza, l'impatto globale della patologia richiede il supporto dei geriatri, per ottimizzare la terapia – spesso complessa – di questi pazienti. È necessario, infatti, prendere in considerazione degli elementi essenziali nella gestione dei pazienti anziani, quali la fragilità, il declino cognitivo, la poli-farmacoterapia, il rischio di cadute, la capacità funzionale e il coinvolgimento dei *caregiver*².

Il punto di vista del MMG

Quali sono i possibili sintomi iniziali dell'ATTR?

I sintomi iniziali dell'ATTR sono aspecifici e ciò può causare un ritardo nella diagnosi che può arrivare addirittura a 34 mesi⁴. Inoltre, è stato stimato che circa un terzo dei pazienti ricorre a visite da parte più di cinque specialisti prima di ricevere la diagnosi corretta⁵.

I sintomi di presentazione dell'ATTR sono più spesso la dispnea da esercizio, l'ortopnea e l'edema agli arti inferiori, sintomi tipici dello scompenso cardiaco. Sono spesso presenti come manifestazioni

iniziali anche le aritmie, quali la fibrillazione e il *flutter* atriale, così come i blocchi cardiaci di qualsiasi grado, che richiedono un impianto di *pacemaker*⁶.

Quali sono le “red flags” da considerare per il medico di base?

Le “red flags” da considerare per il medico di base sono: una storia di sindrome del tunnel carpale, specialmente se bilaterale, la neuropatia periferica e l'ipotensione ortostatica. La storia pregressa di sindrome del tunnel carpale, associata alle anomalie cardiache menzionate sopra, è altamente suggestiva per ATTR⁷. La neuropatia periferica di tipo senso-motorio, così come la disfunzione autonoma e l'ipotensione ortostatica, sono spesso osservabili nelle forme ereditarie di ATTR, insieme a sintomi gastrointestinali, perdita di peso, sazietà precoce, nausea, diarrea e costipazione. È infine da ricordare che fino al 20% dei pazienti con ATTR presenta un'insufficienza renale⁸.

Quali sono gli esami da effettuare nel sospetto di ATTR?

Alcuni esami bioumorali possono risultare informativi in caso di ATTR: tra questi, in particolare, un incremento dell'NT-proBNP, un lieve incremento cronico delle troponine cardiache osservato in diverse occasioni e le anomalie all'elettroforesi delle proteine, sia sieriche che urinarie⁹.

All'ECG di base possono essere osservati bassi voltaggi del complesso QRS ($\leq 0,5$ mV nelle derivazioni periferiche) e *patterns* elettrocardiografici di tipo pseudo-infartuale (per es. onde Q nelle prime derivazioni precordiali, che mimano un infarto antero-settale pregresso)¹⁰.

All'ecocardiografia trans-toracica si possono rilevare segni tipici di ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico. Altri segni ecografici suggestivi sono la disfunzione diastolica, l'ipertrofia ventricolare destra, una lieve effusione pericardica e le variazioni dello *strain* miocardico longitudinale. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è tipicamente preservata ($\geq 50\%$), ma può essere ridotta nei casi più avanzati¹¹.

La risonanza magnetica cardiaca consente di differenziare la CA da altre cause di cardiomiopatia infiltrativa: un diffuso *enhancement* sub-endocardico tardivo del gadolinio (LGE) è altamente specifico per la CA, con una sensibilità diagnostica del 69-80%¹².

Esiste un sintomo/segno particolare del paziente con ATTR a cui porre maggiore attenzione?

No, in quanto ogni singolo sintomo o segno mostra un'accuratezza diagnostica imperfetta riguardo alla presenza della sindrome. È quindi necessario, per una corretta diagnosi, integrare tutte le informazioni derivanti dalla sintomatologia clinica e dai test diagnostici¹³.

Tuttavia, proprio il medico di medicina generale, grazie a un frequente contatto con il paziente, potrà registrare i sintomi che nel tempo vengono lamentati dal paziente e che correlano con l'ATTR, per avviare una procedura diagnostica per il sospetto di tale patologia¹⁴. Tenendo conto che, generalmente, la popolazione target è osservata periodicamente sia con delle visite mediche sia con dei controlli ematochimici, il sospetto diagnostico potrà essere così anticipato e segnalato allo specialista. Dal punto di vista economico è più conveniente segnalare il sospetto diagnostico, piuttosto che sopassedere per giungere a una diagnosi tardiva.

Cosa fare in presenza di segni/sintomi suggestivi per ATTR?

Quando la storia clinica, l'esame obiettivo o il test cardiaco di base sono fortemente indicativi di amiloidosi cardiaca, il paziente deve essere indirizzato per una valutazione diagnostica definitiva presso un centro regionale specializzato per l'amiloidosi¹⁴.

Allo stesso tempo si dovrà attivare una seduta di *counseling* con il paziente (e con il *caregiver*), per una maggiore sensibilizzazione al percorso diagnostico che sarà condotto dagli specialisti, per evitare il ritardo della terapia e la scarsa aderenza alla stessa.

Bibliografia

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
2. Irabor B, McMillan JM, Fine NM. Assessment and Management of Older Patients With Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy: Geriatric Cardiology, Frailty Assessment and Beyond. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:863179. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.863179>
3. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
4. Bishop E, Brown EE, Fajardo J, et al. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2018;25:174-179. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1498782>
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32:920-928. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
6. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1046-1051. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00267-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00267-2)
7. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail* 2020;22:507-515. <https://doi.org/10.1002/ehf.1742>
8. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis in the United States: The Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS). *J Am Coll Cardiol* 2016;68:161-172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
9. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440-2445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2>
10. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:271-280. <https://doi.org/10.1111/anec.12036>
11. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
12. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186-193. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>
13. Zhang KW, Vallabhaneni S, Alvarez-Cardona JA, et al. Cardiac Amyloidosis for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Recognition of Disease. *Am J Med* 2021;134:587-595. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.11.031>
14. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice* 2020;21:198. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>

Con il contributo non condizionante di Pfizer srl



© Copyright by Pacini Editore Srl

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