

UNA NUOVA TERAPIA PER L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA, UNA MALATTIA NON PIÙ ORFANA

**C. C. Quarta, *A. L. Tinuper, *A. Milandri,
*C. Gagliardi, *G. Caponeti, *C. Rapezzi*

***Unità di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale, Alma Mater Studiorum
Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna.**

**°National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, UCL,
Royal Free Hospital, London, UK.**

Abstract

La cardiomiopatia amiloidotica è una patologia infiltrativa che deriva dal deposito intramiocardico di materiale proteico in forma fibrillare (amiloidi), la cui presenza comporta un progressivo ispessimento ed irrigidimento delle pareti cardiache, con conseguente disfunzione cardiaca.

Le proteine che più frequentemente formano amiloide a livello cardiaco sono le catene leggere delle immunoglobuline, responsabili dell'amiloidosi AL e la transtiretina, responsabile dell'amiloidosi da transtiretina, nelle forme mutata e wild-type (cioè non mutata). Rimane ad oggi incerta la reale incidenza dell'amiloidosi cardiaca, che ancora risulta difficile da diagnosticare a causa della varietà e complessità dei possibili quadri di presentazione. Ciò nonostante, l'interesse della comunità medica e scientifica internazionale nei confronti della malattia è decisamente cresciuto, consentendo la messa a punto di un iter diagnostico che parte dal sospetto clinico e da esami di primo livello, quali elettrocardiogramma, ecocardiogramma ed esami di laboratorio, per arrivare alla conferma diagnostica attraverso indagini più sofisticate, come risonanza magnetica, scintigrafia e biopsia.

Conoscere e riconoscere la malattia risulta estremamente importante in rapporto alla recente disponibilità di "terapie eziologiche" (orientate a prevenire, arrestare o riassorbire il deposito della sostanza amiloide), che si aggiungono alle "terapie di supporto" da tempo utilizzate per il trattamento delle complicanze, tra cui lo scompenso cardiaco.

Che cos'è l'amiloidosi?

Il termine amiloide descrive la deposizione nello spazio extracellulare di proteine normali o anormali circolanti nel sangue, in una forma insolubile e fi-

brillare altamente caratteristica, derivate da un disordine nel processo di ripiegamento della catena amminoacidica, che le porta ad aggregarsi e precipitare a livello tissutale sotto forma di fibrille rigide e lineari ¹.

Sono circa 30 le proteine che, negli esseri umani, possono formare depositi di amiloide, virtualmente in qualsiasi parte del corpo ². Le “amiloidosi” rappresentano le sindromi cliniche che risultano da questi depositi e vengono classificate in localizzate o sistemiche, acquisite o ereditarie: è importante un buon inquadramento “caso per caso” che porti ad una diagnosi eziologica precisa, data la variabilità della storia naturale e dei trattamenti tra le varie forme cliniche, che vanno da depositi asintomatici a malattie localizzate, fino a forme sistemiche rapidamente fatali che possono colpire più organi vitali contemporaneamente ^{1,2}.

Il cuore rappresenta uno degli organi bersaglio in cui più frequentemente l'amiloide si deposita, dando luogo alla cosiddetta “Cardiomiopatia Amiloidotica” (AC). In questa condizione, quanto più i depositi progrediscono, tanto più le pareti del cuore diventano spesse e rigide e la funzione contrattile peggiora. A parte il tessuto miocardico, l'infiltrazione può coinvolgere anche gli apparati valvolari e il sistema di conduzione elettrico.

Come si manifesta l'Amiloidosi Cardiaca?

L'AC costituisce ancora una sfida diagnostica per il clinico, in quanto, oltre ad essere una malattia rara, si manifesta in modo estremamente eterogeneo indipendentemente dalla forma eziologica, con conseguente ritardo o addirittura mancata diagnosi.

A prescindere dalla specifica eziologia, e quindi dalla particolare proteina precursore, la storia naturale dell'AC è segnata da un progressivo ispessimento delle pareti cardiache, che determina nel tempo una compromissione della funzione contrattile, cui consegue ritenzione idrica ed in ultimo l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Accanto a questa dimensione di malattia del miocardio cronicamente infiltrativa è stata documentata una componente acuta “tossica” legata all'effetto che alcune proteine amiloidogeniche possono esercitare direttamente sul miocardio. Tale azione tossica irritativa diretta è responsabile ad esempio della straordinariamente elevata produzione di NT-proBNP che accompagna le cardiomiopatie amiloidotiche, nonché del rilascio stabile e cronico di Troponine ^{3,4}.

I sintomi più comuni di AC includono la dispnea (con progressiva riduzione della tolleranza allo sforzo), la formazione di edemi declivi e la sensazione di gonfiore addominale. Il paziente, nelle forme conclamate, presenta prevalentemente quadri di scompenso cardiaco destro o bi-ventricolare.

Non infrequenti sono anche le presentazioni di tipo sincopale, in cui il paziente riporta episodi sincopali e pre-sincopali o palpitazioni, che possono sottintendere la presenza di bradi o tachiaritmie sopraventricolari o ventricolari ma anche essere espressione di severa ipotensione ortostatica.

Talvolta il paziente può anche lamentare angina da sforzo, che può essere secondaria alla presenza di depositi di amiloide a livello del microcircolo coronarico ^{3,4}.

Sebbene la presentazione iniziale possa essere esclusivamente cardiologi-

ca, con le manifestazioni sopra citate, non bisogna però trascurare alcuni segni e sintomi, secondari al coinvolgimento di altri organi, la cui presenza e intensità variano a seconda della specifica eziologia, inclusi: storia di tunnel carpale, neuropatia periferica (formicolii e intorpidimento di mani e piedi) o autonoma (incontinenza urinaria e impotenza), infiltrazione di tessuti molli (macroglossia), vertigini (causate da ipotensione ortostatica), urine schiumose (causate dalla perdita di proteine nelle urine), sintomi di natura gastrointestinale (vomito, diarrea, stitichezza), sanguinamenti o ecchimosi inspiegate (in particolare intorno agli occhi e sulle braccia), calo ponderale (spesso).

Quali sono le caratteristiche dell'amiloidosi correlata alla transtiretina (ATTR)?

La TTR è una proteina di trasporto sintetizzata principalmente (99% circa) dal fegato e che a livello ematico trasporta la tiroxina (fT4) e la proteina legante il retinolo. Proprio dalla sua funzione deriva il nome “transtiretina” transthyretin: TRANS(ports)THY(roxin)andRETIN(ol). La struttura della TTR è tetramerica, formata cioè da quattro subunità identiche (monomeri).

Esistono 2 tipi di amiloidosi derivate dal deposito della TTR: una forma genetica nota come “amiloidosi ereditaria da TTR” (ATTRm) e una forma non ereditaria nota come amiloidosi da TTR “wild type” (ATTRwt, anche nota come “amiloidosi sistemica senile”)^{5,6}.

Nel primo caso la malattia si verifica in presenza di un difetto del gene che codifica per la catena aminoacidica della proteina, difetto generalmente ereditato da uno solo dei due genitori che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio (trasmissione autosomica dominante, per lo più in eterozigosi; casi di omozigosi sono aneddotici). La presenza di una mutazione conferisce alla proteina una conformazione più instabile: il tetramero risulta più suscettibile alla dissociazione in monomeri, passaggio essenziale per l'avvio del processo amiloidogenico. Tuttavia, anche se la mutazione è presente fin dalla nascita, e quindi per tutta la vita viene prodotta una proteina anomala, questa continua a mantenere la sua conformazione fino all'età adulta, quando la proteina comincia a precipitare in forma fibrillare e a formare i depositi. Tutto ciò suggerisce l'esistenza di ulteriori meccanismi fisiopatologici oltre all'instabilità intrinseca della proteina mutata.

Sono ad oggi note circa un centinaio di possibili mutazioni della TTR e la presentazione clinica della malattia (fenotipo) dipende dalla particolare anomalia genetica sottostante (genotipo): esiste una vastissima eterogeneità dello spettro clinico che spazia da un interessamento esclusivamente neurologico (neuropatia periferica o autonoma) a casi con interessamento esclusivamente cardiologico (cardiomiopatia infiltrativa), passando attraverso situazioni in cui le due presentazioni coesistono in un quadro clinico misto⁷. A parte la specifica mutazione della TTR, altri determinanti della variabilità fenotipica noti sono l'area geografica di appartenenza, il tipo di aggregazione (endemica o non endemica), il tipo di conformazione assunta dalle fibrille di amiloide nei tessuti infiltrati, il sesso del paziente e del genitore che trasmette l'anomalia e altri fattori ambientali ancora da individuare. Ne consegue che la presenza della mutazione di per sé non comporta lo sviluppo della malattia (penetranza in-

completa) e l'espressività inter ed intrafamiliarità può essere a sua volta molto variabile.

Il cardiologo deve essere a conoscenza dell'esistenza di quelle mutazioni della TTR che si esprimono attraverso sintomi di natura cardiologica (17% circa dei casi)⁷, tra cui, di particolare rilevanza in Italia, la mutazione Ile68Leu: quest'ultima, probabilmente endemica nelle regioni di Emilia-Romagna e Toscana⁷, rappresenta la causa del 74% dei casi di amiloidosi da ATTRm con fenotipo esclusivamente cardiaco registrati nel nostro paese⁷.

L'ATTRwt, invece, deriva dalla deposizione di TTR non mutata (cioè "wild type") che, nonostante l'assenza di mutazioni, risulta intrinsecamente amiloidogena. Sebbene i depositi siano localizzati diffusamente in tutto il corpo (vengono infatti riscontrati depositi sistemici all'esame autoptico del 25% degli individui di età superiore agli 80 anni), la malattia si manifesta clinicamente per lo più a livello cardiaco, in particolare in soggetti maschi di età superiore ai 65 anni⁷⁻¹⁰.

Poiché il cuore è la sede principalmente coinvolta, la malattia si presenta con gradi variabili di scompenso cardiaco. È molto interessante notare come le uniche altre due manifestazioni di questa condizione siano rappresentate dalla presenza all'anamnesi di sindrome del tunnel carpale (compressione del nervo mediano a livello del polso) e/o di sindrome della cauda equina (compressione dei nervi a livello lombare), che generalmente si presentano già alcuni anni prima della sintomatologia cardiologica⁹.

Entrambe le forme di amiloidosi da TTR comportano una malattia a progressione più lenta rispetto a quella dell'amiloidosi AL e gran parte dei pazienti affetti sopravvivono per diversi anni dopo l'insorgenza dei primi segni e sintomi. L'incidenza della morte improvvisa in queste forme è decisamente meno frequente ma sempre principalmente provocata da dissociazione elettromeccanica. Decorso della malattia e sopravvivenza dopo la diagnosi dipendono da alcuni fattori comuni alle due condizioni (grado di scompenso, età del paziente, comorbidità); nei casi di ATTRm, la specifica mutazione della TTR gioca un ruolo nella storia naturale della malattia, risultando le forme neuropatiche con insorgenza precoce più aggressive e debilitanti rispetto alle forme tardive, con manifestazioni prevalentemente cardiologiche.

Come si arriva alla diagnosi di amiloidosi cardiaca?

Essendo una condizione rara caratterizzata da una sintomatologia alquanto aspecifica, la malattia viene ancora diagnosticata con un certo ritardo. Il sospetto clinico rimane la base su cui costruire l'iter diagnostico più appropriato.

Dal sospetto...

Elettrocardiogramma ed ecocardiogramma risultano gli esami strumentali di primo livello per la diagnosi di AC^{10,11}. In un paziente con sintomi di natura cardiologica, la presenza di un ispessimento delle pareti cardiache all'esame ecocardiografico, in assenza di cause plausibili di ipertrofia ventricolare sinistra (cardiopatía ipertensiva, ecc.) dovrebbe far sospettare non solo le più conosciute e diagnosticate cardiomiopatia ipertrofica ed ipertensiva, ma anche una malattia infiltrativa come l'amiloidosi. In questo contesto, la lettura inte-

grata ECG/ecocardiogramma fornisce utili informazioni per il sospetto diagnostico, in particolare quando alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma corrispondono alcune alterazioni elettrocardiografiche, tra cui bassi voltaggi periferici, pattern di pseudo-necrosi, ritardi di conduzione, alterazioni della ripolarizzazione ¹¹. In particolare, la presenza di bassi voltaggi all'ECG è considerata patognomonica di AC, ma è tuttavia bene ricordare che i bassi voltaggi ECGgrafici sono frequenti (50-60%) solo nella amiloidosi AL, ma più rari nelle forme da TTR (20-30%), sottolineando l'importanza di non escludere una diagnosi di AC anche in assenza di questo pattern all'ECG.

Le caratteristiche ecocardiografiche più rilevanti nell'AC includono ¹¹: ispessimento simmetrico delle pareti del ventricolo sinistro in assenza di dilatazione delle cavità ventricolari, ispessimento dei foglietti valvolari, del setto inter-atriale e della parete libera del ventricolo destro, dilatazione bi-atriale, versamento pericardico. Da un punto di vista funzionale, la frazione di eiezione è più spesso "conservata", ma la funzione sistolica longitudinale può risultare alterata già nelle prime fasi del processo infiltrativo, anche in assenza di un significativo aumento degli spessori parietali. Le metodiche più recenti per l'analisi della deformabilità del miocardio, in particolare dello strain longitudinale (speckle tracking) hanno permesso di identificare un pattern di disfunzione ventricolare sinistra più marcato alla base del ventricolo rispetto all'apice. Questo rilievo è altamente utile per la diagnosi differenziale tra AC e altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra ¹². La disfunzione diastolica è un rilievo frequente, ma un vero e proprio pattern restrittivo viene evidenziato solo nelle fasi avanzate della malattia.

Dal momento che l'amiloidosi AL è di gran lunga la causa più frequente di AC, i test ematici ed urinari sono fondamentali per escludere la presenza di una discrasia plasmacellulare: l'elettroforesi e l'immunofissazione, sierica ed urinaria, associate al dosaggio delle catene leggere libere sieriche, permettono infatti di rilevare la presenza di una proteina monoclonale nel 98-99% dei casi. Tali test sono importanti sia per la diagnosi, sia per la valutazione della risposta al trattamento e successivo monitoraggio.

Per determinare invece sia il grado di interessamento cardiaco che il grado di danno miocardico vengono misurati i valori ematici di NT-proBNP e di Troponina, utili soprattutto nei casi senza significativa disfunzione renale ¹¹. Non esiste ad oggi, invece, un esame di laboratorio in grado di fare "di per sé" diagnosi di ATTR.

... alla conferma

Una volta sospettata l'AC, è necessario raggiungere una diagnosi definitiva. La biopsia endomiocardica rappresenta ancora, in generale, il gold standard nella diagnosi della cardiomiopatia amiloidotica, vista l'estrema accuratezza sia nel confermare la presenza di amiloide (birifrangenza verde mela dopo colorazione con rosso-Congo al microscopio a luce polarizzata) sia nel caratterizzare la proteina contenuta nei depositi (analisi di immunistochemical e/o proteomica) ³⁻⁵.

Attualmente il ricorso alla biopsia endomiocardica è stato però ridimensionato dalla crescente accuratezza diagnostica offerta da altre metodiche di imaging non invasivo, ed in particolare dalla scintigrafia con traccianti ossei ¹².

La risonanza magnetica cardiaca rappresenta un'indagine strumentale non invasiva particolarmente importante per la diagnosi di AC¹³, prevalentemente grazie all'uso del gadolinio, un tracciante che si accumula a livello extracellulare con una distribuzione subendocardica non coronarica patognomica (late gadolinium enhancement). Recentemente è stata introdotta la tecnica del "T1 mapping", in cui viene misurato il segnale quantitativo proveniente dal miocardio prima (T1 nativo) e dopo la somministrazione del gadolinio, segnale che risulta aumentato in entrambe le forme di AC. Combinati il T1 mapping e la misurazione del Volume ExtraCellulare (ECV) dopo la somministrazione del gadolinio possono descrivere tre aspetti importanti: la quantità di amiloide e il grado di infiltrazione attraverso la misurazione dell'ECV, la quota di edema attraverso il T1 nativo e la risposta cellulare attraverso la misurazione del volume intracellulare. Questa indagine strumentale quindi può risultare di grande aiuto sia nella comprensione dei processi fisiopatologici che determinano l'insorgenza della malattia, sia nel monitoraggio della sua progressione e della risposta alla terapia^{11,13}.

Sebbene la risonanza magnetica offra un'accuratezza diagnostica superiore all'ecocardiogramma per il riconoscimento di AC, anche questa però non è in grado di distinguere tra le diverse forme eziologiche. Più accurata nella diagnosi differenziale è la medicina nucleare. In particolare, la scintigrafia ossea con ^{99m}Tc-DPD permette di identificare i casi di AC da TTR, in cui il radioisotopo viene avidamente captato dal miocardio con un pattern che ancora non è stato riscontrato in nessun altro tipo di cardiomiopatia non amiloidotica. Tale uptake, di contro, risulta assente o molto lieve nelle forme AL ed in altre forme estremamente più rare di AC. Inoltre, la metodica è in grado di individuare depositi di TTR ad uno stadio pre-clinico della malattia, quando ecocardiogramma, biomarkers e talvolta risonanza magnetica, risultano ancora normali. Nel sospetto di una forma AL vengono inoltre effettuati ago aspirato e biopsia osteo-midollare per caratterizzare il clone plasmacellulare¹¹⁻¹⁴. Infine, nel sospetto di una forma da TTR, è importante effettuare la ricerca di mutazioni nel gene della TTR che, se negativa, indirizza la diagnosi verso la ATTRwt.

La figura 1 offre una sintesi di come l'AC si possa presentare nelle varie indagini diagnostiche.

È importante sottolineare che, soprattutto nei pazienti anziani, possono sovrapporsi due situazioni che potrebbero costituire una fonte di errore nella diagnosi finale. Da una parte, infatti, può esserci una compresenza di amiloidosi da TTR e di una proteina monoclonale rilevabile nel siero e/o nelle urine secondaria ad una gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), condizione quest'ultima che presenta un'incidenza del 5% nella popolazione di età >65 anni¹⁴. Ne deriva che la sola presenza della proteina monoclonale non permette di etichettare con certezza l'amiloidosi come AL ed è invece importante procedere ad ulteriori indagini diagnostiche, inclusa la biopsia endomiocardica, al fine di tipizzare la sostanza amiloide e fugare ogni dubbio circa la natura dei depositi cardiaci. In alternativa, la tipizzazione della sostanza amiloide può essere effettuata su biopsia del grasso periombelicale.

Quale terapia è possibile offrire al paziente con ATTR?

In presenza di AC, l'approccio terapeutico è duplice: trattamento delle

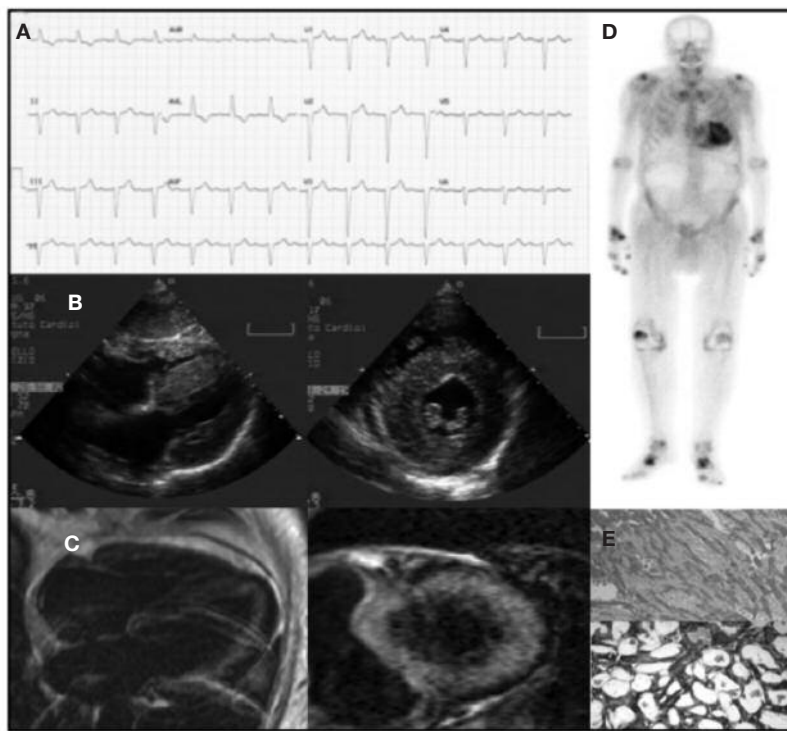


Fig. 1. Principali esami diagnostici in un paziente affetto da amiloidosi cardiaca. (A) ECG: presenza di voltaggi del QRS conservati, blocco atrio-ventricolare di primo grado, emiblocco anteriore sinistro e pseudonecrosi antero-settale. (B) Ecocardiogramma (a sinistra proiezione sottocostale; a destra proiezione asse corto ottenuta a livello dei muscoli papillari): presenza di un severo ispessimento delle pareti di entrambi i ventricoli in assenza di una dilatazione delle camere, minimo versamento pericardico, aspetto “granular sparkling” del miocardio, aumento nello spessore delle valvole atrio-ventricolari e dilatazione biatriale. (C) Risonanza magnetica cardiaca (simili proiezioni rispetto all’ecocardiogramma): presenza di accumulo subendocardico diffuso del gadolinio (tipico di un processo infiltrativo come l’amiloidosi cardiaca). (D) Scintigrafia con ^{99m}Tc -DPD: presenza di iperfissazione del tracciante a livello miocardico con uptake osseo estremamente attenuato (l’accumulo è visibile anche a livello delle articolazioni e del tunnel carpale). (E) Analisi istologica della biopsia endomiocardica rispettivamente (in alto) con ematossilina-eosina (i depositi di amiloide infiltrano lo spazio extracellulare) e (in basso) analisi immunohistochimica positiva per la transtiretina (elevata intensità a livello interstiziale).

complicanze (“terapia di supporto”), indipendente dall’eziologia sottostante; e trattamento più specifico per le diverse forme di amiloidosi, mirato all’interruzione della formazione di amiloide (“terapia antiamiloidogenica”) ¹¹.

Terapia di supporto

Può essere definito come “trattamento sintomatico” ed è volto a migliorare la qualità di vita del paziente: comprende strategie dirette alle manifestazioni neurologiche (farmaci analgesici per la polineuropatia sensitivo-motoria,

farmaci per controllare la sfera delle problematiche disautonomiche e fisioterapica) ma soprattutto cardiologiche.

I pazienti con AC tendono a ritenere fluidi e sono molto sensibili all'intake di sodio, il cui uso quotidiano dovrebbe essere limitato a 1.5-2 gr, associando un regime di restrizione dei liquidi introdotti, per un totale di 1-1.5 L/die.

I diuretici rappresentano il cardine della terapia dello scompenso cardiaco nel paziente con AC. I diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide e bumetanide) sono i principi attivi più comunemente utilizzati, a cui possono essere associati antialdosteronici come spironolattone o eplerenone.

Il paziente con AC necessita di un follow-up cardiologico specialistico frequente almeno semestrale per ottimizzare la gestione dello scompenso cardiaco, col fine ultimo di ridurre le ospedalizzazioni per riacutizzazione dello scompenso cardiaco.

È importante sottolineare che i pazienti con AC sono più sensibili agli effetti collaterali dei farmaci usati normalmente per la gestione dello scompenso cardiaco, che quindi devono essere somministrati con grande attenzione. In generale è altamente sconsigliato l'utilizzo della digitale/digossina: in vitro è stato dimostrato un legame tra il farmaco e le fibrille di amiloide, che potrebbe alterare la concentrazione ematica della digitale, col rischio di sottostimarne il dosaggio e causare tossicità. Vanno usati con precauzione ACE-inibitori e ARB a causa dell'effetto ipotensivante, così come devono essere prescritti con cautela o addirittura evitati i Beta-bloccanti, che possono ridurre sia la pressione sistolica che la portata cardiaca (in presenza di una vera fisiopatologia restrittiva, il riempimento diastolico del ventricolo e la gittata sistolica sono fissi, per cui l'aumento di FC rimane l'unico meccanismo per aumentare la portata cardiaca). Sono controindicati anche Verapamil e Diltiazem, a causa anche dell'insufficienza cronotropa che possono determinare.

La midodrina (α -agonista) può essere utilizzata in casi selezionati con severa ipotensione sintomatica, in particolare nei pazienti con disautonomia o che fanno uso di ingenti quantità di diuretici (potenzialmente ipotensivanti), pur in assenza di evidenze ¹⁵.

In presenza di aritmie quali flutter e fibrillazione atriale è raccomandata l'impostazione di una terapia anticoagulante orale (non vi sono esperienze specifiche con i NAO, ma nemmeno ragioni per non usarli). Tuttavia, è bene considerare che la severa disfunzione atriale associata alla cardiomiopatia amiloideotica può predisporre all'aumento del rischio trombo-embolico anche in presenza di ritmo sinusale ¹⁶.

Ritardi di conduzione che richiedano l'impianto di pacemaker non sono infrequenti, soprattutto nei pazienti affetti da amiloidosi da TTR. Al contrario, il ruolo dell'impianto di un defibrillatore in prevenzione primaria della morte improvvisa aritmica rimane marginale (la pressoché esclusiva causa di morte improvvisa è la dissociazione elettromeccanica), così come rimane ancora da chiarire il ruolo della resincronizzazione ventricolare e dei supporti meccanici ¹⁷.

Terapia antiamiloidogenica della ATTR

Sebbene il trapianto ortotopico di fegato (spesso "domino") abbia rappresentato la prima efficace strategia di "surgical gene therapy" e continui ad essere una soluzione efficace nei pazienti con mutazione V30M in fase iniziale

della malattia, nei pazienti con interessamento cardiaco, la deposizione intra-cardiaca di amiloide non si interrompe a seguito del trapianto di fegato probabilmente a causa di un “effetto nido” esercitato dai depositi stessi nei confronti della TTR circolante (prodotta dal nuovo fegato e quindi non mutata): in questi casi, si dovrebbe considerare la possibilità di un trapianto combinato di fegato e cuore ¹¹. Il trapianto cardiaco isolato rappresenta eccezionalmente un’opzione terapeutica nella ATTRm con mutazioni “cardiogeniche” o nella ATTRwt. Può comunque essere considerato nei rari casi con interessamento cardiaco isolato di età inferiore a 65 anni.

È in corso una ricerca molto intensa per sviluppare farmaci in grado di prevenire la produzione dell’amiloide in entrambe le forme di amiloidosi da TTR. La terapia farmacologica eziologica si propone di intervenire a tre livelli (fig. 2):

1. blocco della sintesi della TTR, possibile grazie all’interferenza o al blocco (silenziamento) dell’RNA messaggero a livello cellulare epatico per prevenire la trascrizione della proteina stessa;
2. stabilizzazione del tetramero della TTR, grazie all’azione di molecole stabilizzatrici, che svolgono la loro azione legandosi ai siti di legame per gli ormoni tiroidei e impedendo la frammentazione della proteina e la successiva precipitazione in fibrille;
3. rimozione dei depositi di amiloide dai tessuti.

L’ambito in cui la ricerca è ad uno stadio più avanzato è quello che riguarda la stabilizzazione della TTR circolante con due principi già disponibili sul mercato: Tafamidis ¹⁸ (Vyndaqel) e Diflunisal ¹⁹. In particolare, dal 2011 il Tafamidis è approvato per il trattamento delle forme neuropatiche familiari da mutazione della TTR: il suo utilizzo sembra aver rallentato la progressione del processo neurodegenerativo e aver promosso il mantenimento delle funzioni

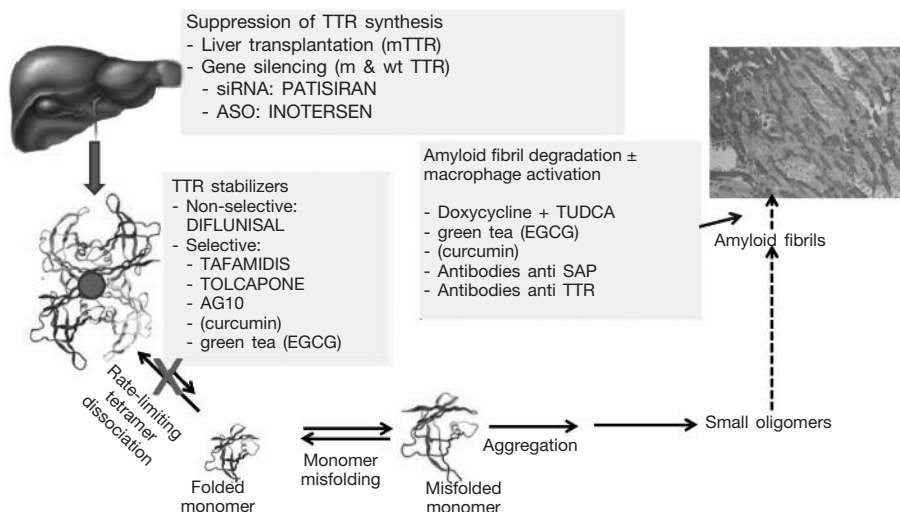


Fig. 2. Le differenti strategie terapeutiche “disease modifying” nella ATTR sono collocate nei rispettivi target terapeutici lungo la cascata fisiopatologica che porta all’amiloidogenesi.

autonomiche, permettendo ai pazienti di beneficiare più a lungo di una buona qualità della vita, a fronte dell'assenza di grossi effetti collaterali legati alla terapia.

È stato recentemente concluso e pubblicato²⁰ il primo studio di fase 3 dedicato a valutare l'efficacia e la sicurezza del Tafamidis nei pazienti con ATTR CM. Lo studio, multicentrico internazionale, ha randomizzato 441 pazienti a ricevere Tafamidis (80 mg o 20 mg /die) o placebo per 30 mesi con un rapporto 2:1:2 ed ha considerato come endpoint primario la combinazione gerarchica di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per cause cardiovascolari e come principali endpoint secondari la distanza al 6-minute walk test e la qualità di vita. Nel complesso, il Tafamidis ha ridotto l'endpoint primario in maniera statisticamente significativa ($p=0.0006$); in particolare, il rischio relativo di mortalità è ridotto del 30% e quello di ospedalizzazione del 32%. La separazione delle due curve attuariali (placebo e Tafamidis) avviene a circa 18 mesi per la sopravvivenza e dopo circa un anno per le ospedalizzazioni. Inoltre, il Tafamidis riduce il declino sia della capacità funzionale al 6-min walk test sia della qualità di vita misurata con il KCCQ-OS score. Non emergono problemi di sicurezza del trattamento.

L'analisi dei sottogruppi predefiniti mostra una piena concordanza con i risultati generali e nessuna differenza interna per quanto riguarda la dose e l'eziologia (wtATTR vs mATTR). Per quanto attiene alla gravità, invece, i pazienti in classe NYHA III trattati col Tafamidis mostrano una riduzione di mortalità ma un aumento delle ospedalizzazioni. In altri termini, il prolungamento di sopravvivenza indotto dal farmaco (che non riesce evidentemente a incidere più di tanto sulla fase già avanzata di malattia) espone questi pazienti al rischio di ospedalizzazione per un periodo più lungo rispetto al placebo.

Sia questa osservazione sia la divergenza tardiva delle curve, sottolineano l'importanza di un inizio più precoce possibile del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pinney JH & Hawkins PN*. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem* 2012; 229-41:1758-1001
- 2) *Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al*. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21:221-4
- 3) *Falk RH*. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 27;112:2047-60
- 4) *Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al*. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015; 20:117-24
- 5) *Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al*. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:398-408
- 6) *Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN*. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 2012; 98:1546-54
- 7) *Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al*. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013; 34:520-8
- 8) *Westermarck P, Sletten K, Johansson B & Cornwell GG*. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from a normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2843-5

- 9) Gioeva Z, Urban P, Meliss RR et al. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wild type transthyretin origin. *Amyloid* 2013; 20:1-6
- 10) Longhi S, Gagliardi C, Milandri A, Manuzzi L, Rapezzi C. La cardiomiopatia amiloideotica correlata alla transtiretina: alla ricerca del trattamento eziologico. *G Ital Cardiol* 2014; 15(5):293-300
- 11) Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135:1357-77
- 12) Gillmore G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC et al. Non biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133:2404-12
- 13) Maceira AM, Josh J, Prasad SK et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111:186-93
- 14) Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:595-603
- 15) Freeman, R. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358:615-624
- 16) Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009; 119:2490-7
- 17) Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5:235-40
- 18) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79:785-92
- 19) Berk JL, Suhr OB, Obici L et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:2658-67
- 20) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007-16