

La cardiomiopatia amiloidotica: un'interfaccia fra cardiologia ed ematologia. Descrizione di un caso clinico con risposta favorevole alla terapia tradizionale

Gianluca Petrillo¹, Lucio Catalano², Fara Petruzzello², Sergio Padula³, Claudio Petrillo³, Pio Caso³

¹Cattedra di Cardiologia, ²Cattedra di Ematologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli, ³Dipartimento di Cardiologia, A.O. "V. Monaldi", Napoli

Key words:
Amyloidosis;
Restrictive
cardiomyopathy.

Cardiac involvement in primary systemic amyloidosis, due to amassing of fragments of light chains, is detected in the majority of cases. We report the case of a 56-year-old woman who came to our observation because of symptoms of congestive heart failure. Diagnosis of restrictive cardiomyopathy was made by echocardiographic examination, which showed right ventricular hypertrophy, disarray of interventricular septum and restrictive flow pattern at the mitral valve. Primary systemic amyloidosis was diagnosed by abdominal fat pad biopsy. Laboratory findings confirmed biopsy results, leading to the definite diagnosis of restrictive cardiomyopathy due to IgA κ monoclonal gammopathy in primary systemic amyloidosis.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 371-376)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 26 febbraio 2007; nuova stesura il 19 aprile 2007; accettato il 20 aprile 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianluca Petrillo

Dipartimento di Medicina
Clinica, Scienze
Cardiovascolari
ed Immunologiche
Università degli Studi
"Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail:
gianluca Petrillo@
hotmail.com

Introduzione

L'amiloidosi sistemica è una patologia caratterizzata dalla deposizione negli spazi extracellulari di vari organi e tessuti dell'organismo di una sostanza proteica fibrillare, l'amiloide¹. La forma più frequentemente riscontrata nella pratica clinica è l'amiloidosi da accumulo di catene leggere delle immunoglobuline (AL). Meno frequenti sono le forme eredo-familiari, dovute a mutazioni geniche codificanti alterate proteine sieriche; la più comune tra queste è l'amiloidosi causata dalla deposizione di transtiretina mutante. Di notevole interesse cardiologico è l'amiloidosi sistemica senile, una forma a prevalente localizzazione cardiaca, associata alla presenza di accumuli di transtiretina non mutante². Questo gruppo di malattie può dare luogo a diverse manifestazioni cliniche in base all'organo e/o tessuto colpito; le più frequenti sono l'insufficienza renale, l'epatomegalia e la neuropatia periferica sensitivo-motoria. Inoltre, un coinvolgimento cardiaco è presente nella maggior parte dei casi³⁻¹¹.

Descriviamo il caso clinico relativo ad una paziente affetta da amiloidosi AL, estrinsecatosi come scompenso cardiaco congestizio da cardiomiopatia restrittiva dovuta ad iperproduzione di paraproteina IgA κ e accumulo di catene leggere κ .

Caso clinico

Una donna di 56 anni, normotipo, casalinga, si presentava alla nostra attenzione nel 2002 per una sintomatologia caratterizzata da dispnea da sforzo, tosse stizzosa, febbre. La paziente, inoltre, riferiva astenia e decadimento delle condizioni generali negli ultimi 6 mesi. Dalla documentazione clinica della paziente emergevano pregressi recenti ricoveri per scompenso cardiaco congestizio, trattato con terapia medica, e assenza di malattie dismetaboliche, cardiopatia ischemica, broncopneumopatia cronica e connettivopatie. Era riportata una lieve ipertensione arteriosa controllata in monoterapia.

All'esame obiettivo la paziente presentava una pressione arteriosa di 120/80 mmHg, una frequenza cardiaca di 100 b/min; l'obiettività cardiaca dimostrava toni cardiaci di ridotta intensità, mentre l'obiettività toracica era caratterizzata da un'ipofonesi basale bilaterale.

La radiografia del torace mostrava una lieve cardiomegalia (Figura 1) con seni costo-frenici liberi. L'ECG all'ingresso evidenziava ritmo sinusale, complessi ventricolari di basso voltaggio nelle derivazioni periferiche, battito ectopico ventricolare isolato, ipertrofia da sovraccarico sistolico del ventricolo destro (Figura 2).

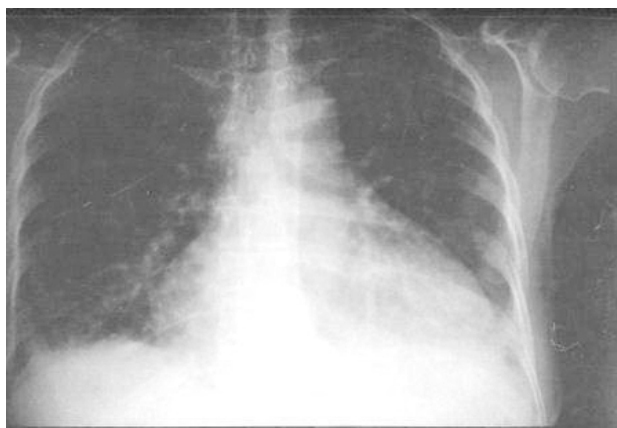


Figura 1. Radiografia del torace effettuata durante il primo ricovero nel 2002.

Gli esami di laboratorio routinari erano nella norma. La proteinuria di Bence-Jones era negativa.

L'ecocardiogramma transtoracico mostrava dilatazione di ambedue gli atri, "disarray" e ipertrofia del setto interventricolare, ipertrofia della parete posteriore del ventricolo sinistro e della parete libera del ventricolo destro, ispessimento del setto interatriale; si notava, inoltre, versamento pericardico di lieve entità, flussimetria transmitralica di tipo restrittivo, ipertensione polmonare, frazione di eiezione del 35% (Figura 3).

Lo studio emodinamico evidenziava coronarie epicardiche esenti da lesioni significative. Il cateterismo destro mostrava ipertensione polmonare, parzialmente reversibile dopo infusione di nitroprussiato.

L'ecografia addominale metteva in evidenza un versamento ascitico e, come reperto accessorio, versamento pleurico basale bilaterale.

Sulla base degli esami effettuati e dell'osservazione clinica venne posta, in prima istanza, diagnosi di scompenso cardiaco congestizio da cardiomiopatia restrittiva. Ad una revisione del caso, l'attento riesame dei reperti di laboratorio mise in evidenza una lieve alterazione del quadro proteico, caratterizzato da un modesto picco in regione pre- γ . L'analisi fu ripetuta per conferma. Effettuato il dosaggio delle immunoglobuline si svelò un'alterazione delle immunoglobuline IgG e IgA (Figura 4) che rese necessaria una consulenza ematologica.

L'immuno-elettroforesi evidenziò la presenza di catene monoclonali appartenenti alla classe IgA (IgA κ 10%). Nelle urine, con la stessa metodica, si verificò la presenza di una modesta escrezione di catene leggere κ (~150 mg/l; v.n. <8 mg/l).

Fu effettuata una biopsia del tessuto adiposo periombelicale, che risultò positiva alla colorazione istochimica al rosso Congo per l'amiloido, presentando inoltre la tipica birifrangenza verde in luce polarizzata. La diagnosi definitiva, quindi, fu di amiloidosi AL, a particolare localizzazione cardiaca, in paziente con gammopatia monoclonale IgA κ .

Fu instaurata una terapia dello scompenso cardiaco con furosemide, canrenone e candesartan (la paziente risultò intollerante agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina per tosse), a cui vennero associati cicli terapeutici di desametasone ad alte dosi ogni mese (desametasone 32 mg/die per 4 giorni/mese) per 2 anni, ottenendo scomparsa della componente sierica ed urinaria.

In seguito ha praticato raccolta e criopreservazione di cellule staminali dal sangue periferico nel maggio 2005, onde consentire la possibilità di attuare un eventuale trapianto autologo. La paziente è rimasta in stret-

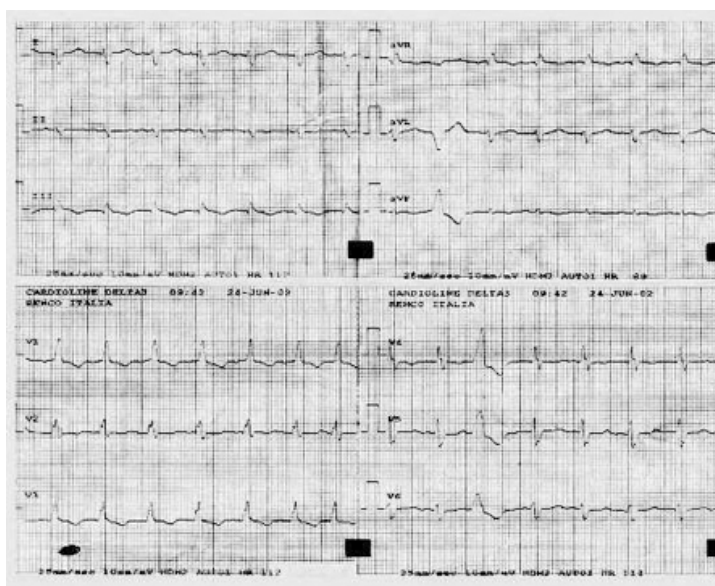


Figura 2. ECG effettuato durante il primo ricovero nel 2002. Si noti la presenza di sovraccarico sistolico del ventricolo destro nonché il basso voltaggio dei complessi ventricolari.

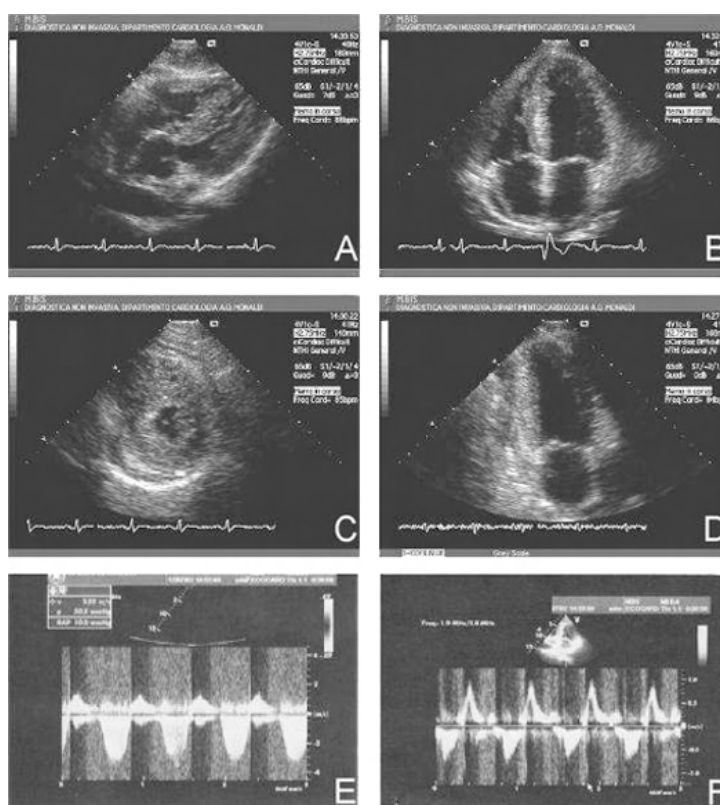


Figura 3. Esame ecocardiografico. Proiezioni subxifoidea asse lungo parasternale (A), 4 camere apicale (B), asse corto parasternale (C) e 2 camere apicale (D). Si notino l'ipertrofia (1.6 cm) e il "disarray" del setto interventricolare e il ventricolo destro dilatato ed ipertrofico; versamento pericardico di lieve entità. E: flussimetria Doppler transtricuspidalica con pressione polmonare stimata di 55 mmHg; F: flussimetria Doppler transmitralica di tipo restrittivo.

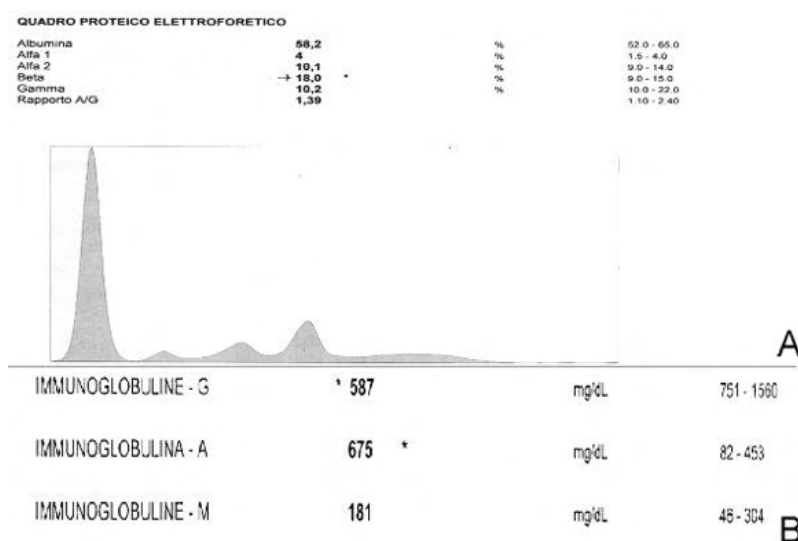


Figura 4. A: quadro proteico elettroforetico; si nota il modesto picco in regione pre- γ . B: dosaggio delle immunoglobuline; si evidenzia l'aumento delle IgA e la diminuzione relativa delle IgG.

to follow-up cardio-ematologico fino al novembre 2006, allorché ha presentato, dopo un lungo periodo di compenso emodinamico, nuovo episodio di scompenso cardiaco di tipo avanzato con obiettività principalmente di tipo "destro": epatomegalia, ascite ed edemi declivi.

Prontamente ospedalizzata, è stato instaurato trattamento intensivo con furosemide, spironolattone, metolazone e carvedilolo, a cui la paziente ha risposto positivamente. Nel contempo è stata evidenziata la ricomparsa delle catene leggere urinarie κ e quindi alla paziente, considerata in ripresa della proliferazione clo-

nale, è stata praticata terapia con cicli mensili di melphalan e cortisone.

L'ECG dimostra come unica modificazione una bradicardia iatrogena. L'ecocardiogramma evidenzia miglioramento della contrattilità, stabilizzazione dei diametri cavitari e degli spessori parietali.

Attualmente (marzo 2007) la paziente continua ad essere in follow-up ematologico e cardiologico, con segni di risposta alla chemioterapia (scomparsa delle catene leggere urinarie κ) e stabilizzazione dei parametri emodinamici. Non si è ancora optato per il trapianto autologo, data la stabilizzazione dei parametri ematologici.

Discussione

Le amiloidosi sono causate da diverse alterazioni del "folding" delle proteine¹. Queste modificazioni conducono alla deposizione di aggregati proteici fibrillari, soprattutto nello spazio extracellulare di organi e tessuti. Tali malattie sono classificate in base al tipo di proteina fibrillare; inoltre è possibile suddividerle in sistemiche e localizzate, secondo la modalità di coinvolgimento dell'organismo.

Le forme maggiormente descritte di amiloidosi sono: 1) amiloidosi AL, la più frequente tra le forme sistemiche; comunemente essa può essere idiopatica o associata al mieloma multiplo; 2) amiloidosi sistemica primaria associata alla deposizione di catene pesanti delle immunoglobuline; è molto rara; 3) amiloidosi sistemiche eredo-familiari, un gruppo di malattie a trasmissione autosomica dominante e ad esordio in età adulta causate da mutazioni di specifiche proteine plasmatiche come la transtiretina, l'apolipoproteina A-I, l'apolipoproteina A-II, la catena α del fibrinogeno, il lisozima, e la gelsolina; 4) amiloidosi reattiva, dovuta alla persistente elevata concentrazione di una proteina di fase acuta, la sieroamiloidoide A, il cui frammento aminotermale si deposita in vari organi sottoforma di fibrille amiloidi; si verifica molto frequentemente come complicanza di una malattia infiammatoria cronica.

Il coinvolgimento cardiaco è comune nelle diverse forme di amiloidosi ed è considerato uno dei maggiori fattori prognostici di tale malattia. È più frequente nell'amiloidosi AL, mentre è più raro nella forma reattiva¹.

Nell'amiloidosi AL, l'accumulo di catene leggere nel miocardio è causa di una cardiomiopatia contemporaneamente restrittiva e ipocinetica. La sintomatologia d'esordio è sovrapponibile a quella da scompenso cardiaco congestizio, in quanto i pazienti presentano tipicamente una dispnea progressiva, spesso associata a segni e sintomi di elevate pressioni delle cavità destre del cuore¹². Frequentemente i pazienti arrivano all'osservazione del medico per una sintomatologia ascrivibile ad una sindrome simil-influenzale di lunga durata accompagnata da segni di deterioramento fisico¹³. È comune la perdita di peso, che può rappresentare il segno della

progressione della malattia amiloidotica o essere la manifestazione della cachessia cardiaca¹². Inoltre il 15-30% dei pazienti possono presentare ulteriori manifestazioni cliniche come ecchimosi periorbitali, macroglossia, sindrome del tunnel carpale e/o neuropatia periferica sensitivo-motoria, ascite, sindrome nefrosica¹².

Oltre all'insufficienza cardiaca dovuta alla cardiomiopatia restrittiva da accumulo di amiloide, sono stati descritti anche casi di angina pectoris dovuti all'accumulo di amiloide nelle coronarie intramurali^{3,6}. È, inoltre, stata descritta una cardiomiopatia da accumulo di catene leggere dovuta alla malattia da deposito delle catene leggere¹⁴, entità nosologica estremamente rara e mal definita.

Nella cardiomiopatia restrittiva da accumulo di amiloide, l'ECG può mostrare complessi ventricolari di basso voltaggio, quadro da pseudonecrosi (evidenziabile più frequentemente in II, III e aVF; alterata progressione della R da V_1 a V_6), aritmie (tachiaritmie atriali, battiti ectopici ventricolari) e blocco atrioventricolare di primo grado^{7,13}.

Nel caso da noi descritto erano presenti alcune di queste alterazioni elettrocardiografiche oltre ai segni di ipertrofia-sovraccarico sistolico del ventricolo destro, dato confermato e rafforzato dall'analisi ecocardiografica. I reperti ecocardiografici più frequentemente riscontrati sono l'ipertrofia del setto interventricolare e l'aumento dell'ecogenicità del miocardio¹³. A questi si aggiungono ipertrofia delle pareti libere, versamento pericardico (altamente significativo in senso diagnostico), alterazioni del rilasciamento diastolico. Riguardo al caso da noi presentato, è importante sottolineare come l'ecocardiografia abbia contribuito, unitamente ad un'attenta osservazione clinica, ad instradare correttamente il percorso diagnostico e terapeutico, dimostrando, quindi, una metodica altamente sensibile nel rilevamento del coinvolgimento cardiaco in paziente con amiloidosi¹⁵.

Il pattern di tipo restrittivo, l'abnorme ispessimento e il "disarray" del miocardio, particolarmente a livello del setto interventricolare, sono stati elementi ecocardiografici dirimenti nell'instradare correttamente la diagnosi che, alla sola visione della radiografia del torace e dell'ECG, sarebbe stata incompleta.

Attualmente, nuove metodiche ecografiche come il Doppler tissutale e lo "strain rate" miocardico rivestono un ruolo importante nel ricercare segni di interessamento miocardico iniziale in pazienti con diagnosi di amiloidosi sistemica che non presentano chiari segni di interessamento amiloidotico cardiaco all'analisi ecocardiografica tradizionale¹⁶⁻¹⁸.

La diagnosi eziologica di tale cardiomiopatia resta comunque di notevole difficoltà. Ciò è dovuto al fatto che nell'amiloidosi AL il clone è spesso decisamente piccolo e quindi la probabilità di ritrovare chiare alterazioni nell'esame delle urine di routine e nell'immuno-elettroforesi è bassa. Di qui la necessità di utilizzare l'immunofissazione delle proteine plasmatiche e urina-

rie al fine di ricercare e identificare le piccole quantità di proteine patologiche.

Va sottolineato come l'eziologia non comune di questo tipo di scompenso cardiaco sia stata sospettata, *in primis*, da un attento riesame dei reperti di laboratorio routinari che ha portato ad una collaborazione interdisciplinare continua e collaborativa, necessaria nella gestione dei casi di notevole complessità.

È bene ricordare che il destino di tali pazienti è legato esclusivamente ad un valido percorso terapeutico. Il trapianto cardiaco come trattamento dello stadio finale dell'amiloidosi cardiaca è praticabile solo se viene attuata una corretta terapia dell'amiloidosi. In mancanza di ciò tale intervento è ritenuto palliativo^{19,20}. Inoltre la mortalità postoperatoria è elevata (20%), non solo per gli effetti extracardiaci dell'amiloidosi, ma anche per il potenziale deposito di amiloide nell'organo trapiantato²¹. Il trapianto cardiaco seguito dal trapianto autologo di cellule staminali del sangue^{21,22} sembra essere un approccio promettente in quanto gli studi, sebbene limitati, non dimostrano alcuna evidenza di accumulo cardiaco ed extracardiaco a circa 8 anni dal trattamento²¹.

L'utilizzo di organi provenienti dai cosiddetti "donatori marginali" potrebbe aumentare le possibilità terapeutiche nel campo dei trapianti cardiaci in soggetti affetti da amiloidosi sistemica. Tali organi vengono scelti in base all'ampliamento dei criteri di selezione del donatore d'organo. In alcuni studi^{23,24} si è dimostrato che soggetti non eleggibili normalmente al trapianto, che ricevevano organi scelti in base a tali criteri, presentavano una sopravvivenza a 1 anno dal trapianto solo leggermente inferiore rispetto a coloro che avevano ricevuto organi scelti con i criteri standard. Il trapianto di cuore da "donatore marginale" seguito dal trapianto autologo di cellule staminali del sangue periferico²⁵ ha dimostrato, nel breve e medio termine, una sopravvivenza simile a quella di coloro che hanno ricevuto un trapianto cardiaco per altre indicazioni. I risultati di tale studio necessitano di un attento follow-up per chiarire gli effettivi benefici in termini di sopravvivenza nel lungo termine di tale trattamento.

Riassunto

Nell'amiloidosi sistemica primaria dovuta al deposito di frammenti di catene leggere, il coinvolgimento cardiaco è presente nella maggior parte dei casi. Si descrive il caso di una donna di 62 anni che è giunta alla nostra osservazione a causa di sintomi imputabili ad uno scompenso cardiaco congestizio. L'ecocardiografia permise la diagnosi di cardiomiopatia restrittiva, mostrando ipertrofia del ventricolo destro, "disarray" del setto interventricolare e pattern flussimetrico di tipo restrittivo della mitrale. Tramite biopsia del tessuto adiposo periombelico fu posta diagnosi di amiloidosi sistemica primaria. I test di laboratorio confermarono i risultati della biopsia, portando alla conclusiva diagnosi di cardiomiopatia restrittiva dovuta ad amiloidosi sistemica primaria, in paziente con gammopatia monoclonale IgA κ.

Parole chiave: Amiloidosi; Cardiomiopatia restrittiva.

Bibliografia

1. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. Blacklick, OH: McGraw-Hill Book Co, 2005: 2024-9.
2. Westermarck P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10 (Suppl 1): 48-54.
3. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, Larson DR, Gertz MA, Edwards WD. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005; 118: 1287.
4. Goeminne A, Missault L, Bauwens F, De Pauw M, De Sutter J. Clinical experience with cardiac amyloidosis. *Acta Cardiol* 2003; 58: 143-7.
5. Mehta SK, Cogan J, Reimold SC, de Lemos JA. Primary systemic amyloidosis presenting with advanced heart failure. *Cardiol Rev* 2003; 11: 152-5.
6. Yamano S, Motomiya K, Akai Y, et al. Primary systemic amyloidosis presenting as angina pectoris due to intramyocardial coronary artery involvement: a case report. *Heart Vessels* 2002; 16: 157-60.
7. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535-7.
8. Garg P, Gupta R, Hsi DH, Sheils LA, DiSalle MR, Woodlock TJ. Hypertrophic cardiomyopathy and symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *South Med J* 2006; 99: 1390-2.
9. Edibam C, Playford D, Texter M, Edwards M. Isolated left atrial amyloidosis: acute premitral stenosis secondary to spontaneous intramural left atrial hemorrhagic dissection. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 938.e1-938.e4.
10. Oh IY, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, Park YB. An intriguing case of primary amyloidosis with cardiac involvement: symptomatic and echocardiographic improvement with thalidomide treatment. *Int J Cardiol* 2006; 113: 141-3.
11. Prochorec-Sobieszek M, Szufladowicz E, Szaroszyk W, Wagner T, Loukas M. Clinical and morphological diagnosis of cardiac AL amyloidosis: a review of findings and difficulties as illustrated in one case. *Med Sci Monit* 2005; 11: CS45-CS48.
12. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 112: 2047-60.
13. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998; 91: 141-57.
14. Nakamura M, Satoh M, Kowada S, et al. Reversible restrictive cardiomyopathy due to light-chain deposition disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 193-6.
15. Hamer JP, Janssen S, van Rijswijk MH, Lie KI. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992; 13: 623-7.
16. Sallach JA, Klein AL. Tissue Doppler imaging in the evaluation of patients with cardiac amyloidosis. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 464-71.
17. Koyama J, Davidoff R, Falk RH. Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 36-44.
18. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain

- rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446-52.
19. Kholova I, Kautzner J. Current treatment in cardiac amyloidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 468-73.
 20. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart* 2001; 85: 202-7.
 21. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential cardiac and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006; 107: 1227-9.
 22. Mohty M, Albat B, Fegueux N, Rossi JF. Autologous peripheral blood stem cell transplantation following heart transplantation for primary systemic amyloidosis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 221-3.
 23. Patel J, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: the alternate list and expansion of the donor pool. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 162-5.
 24. Schuler S, Parnt R, Warnecke H, Matheis G, Hetzer R. Extended donor criteria for heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 326-30.
 25. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007; 83: 539-45.