



L'amiloidosi cardiaca è oggetto di numerose e continue novità scientifiche

Attualità in campo di amiloidosi cardiaca: nasce sul sito ANMCO la rubrica Amynews

La letteratura scientifica degli ultimi anni in tema di amiloidosi cardiaca è molto fervida e sta dando importante supporto ai medici nel percorso di diagnosi e cura dei pazienti affetti da tale patologia

L'amiloidosi cardiaca, soprattutto la forma da transtiretina (ATTR-CM), è una patologia sempre più conosciuta e diagnosticata, grazie allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e alla disponibilità di opzioni terapeutiche "disease modifying", in grado di interferire nel meccanismo amiloidogenico e di arrestare o rallentare la progressione della malattia. Questa aumentata "disease awareness" trova il corrispettivo in un aumento esponenziale delle pubblicazioni scientifiche in materia. Il termine "cardiac amyloidosis" su Pubmed vede circa 7.650 articoli dal 1946 ad oggi e di questi il 45% sono stati pubblicati dal 2018, anno di uscita dell'ATTR-ACT trial che ha sancito il successo del Tafamidis nel trattamento della malattia, con una crescita esponenziale che ha visto

circa 2.750 lavori scientifici negli ultimi tre anni, corrispondenti al 36% di tutta la letteratura scientifica disponibile su Pubmed in campo di

Uno studio retrospettivo mostra che i beta-bloccanti a basso dosaggio si associano ad un ridotto rischio di mortalità nei pazienti con LVEF \leq 40% e i MRA a un ridotto rischio di mortalità nella popolazione complessiva

amiloidosi cardiaca degli ultimi 18 anni. In particolare, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi lavori scientifici con importanti novità sia in

campo diagnostico che terapeutico, che aiutano il Cardiologo nell'identificazione e nel trattamento dei pazienti affetti.

Nuovi strumenti diagnostici all'orizzonte

I progressi nelle tecniche di imaging e il confronto con l'analisi istologica dei campioni di biopsia endomiocardica hanno portato alla validazione della diagnosi di ATTR-CM basata sull'imaging e sono il motivo principale dell'aumento del numero di diagnosi di ATTR-CM. In particolare, la scintigrafia miocardica con difosfonati positiva (grading 2-3) associata alle tecniche di imaging non invasive, che documentano una cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico, è sufficiente a porre diagnosi di amiloidosi cardiaca da transtiretina e ad intraprendere terapia specifica, a patto che non



ci sia una monoclonalità urinaria o circolante. Rimane però difficile distinguere l'amiloidosi AL da quella da ATTR, nel caso in cui ci sia coesistenza di picco monoclonale e scintigrafia positiva. Nuovi traccianti di PET (Tomografia a Emissione di Positroni) si stanno però rivelando promettenti per la diagnosi differenziale di amiloidosi AL e TTR. È del 2021 l'osservazione da parte del gruppo di Pisa guidato da Emdin (JACC Cardiovasc Imaging 2021;14(1):246-255) che la PET con [18F]-florbetabene, sviluppata per identificare i depositi di beta-amiloide nel cervello, è in grado di discriminare l'amiloidosi cardiaca AL dall'amiloidosi TTR o da altre forme di ipertrofia ventricolare. I pazienti con AL hanno mostrato un assorbimento cardiaco elevato e persistente in tutte le scansioni tardive, mentre i pazienti con ATTR e quelli senza amiloidosi cardiaca hanno mostrato una rapida diminuzione dell'assorbimento subito dopo l'acquisizione precoce. In seguito a questa osservazione è stato intrapreso un trial di fase 3 (PETAL;NCT06048601), attualmente in fase di reclutamento, per validare la capacità diagnostica della PET/CT con 18F-florbetabene a confronto con il gold-standard di diagnosi tissutale per riconoscere l'amiloidosi AL. La PET si sta inoltre imponendo come metodica di imaging in grado di discriminare il "burden" di amiloidosi con traccianti che si legano direttamente all'amiloide, quindi in grado, a differenza della scintigrafia, di quantificare l'amiloide. In un recente studio pubblicato su JACC Cardiovascular imaging (2023;16:1419-1432) la

L'amiloidosi cardiaca è una patologia sempre più conosciuta e diagnosticata, come dimostrato dalla fervida letteratura scientifica in materia
Dai molti lavori pubblicati possiamo trarre importanti informazioni sia diagnostiche, come l'utilizzo della PET con traccianti in grado di legarsi all'amiloide, che terapeutiche, come l'utilizzo ottimale dei farmaci anti-scompenso nelle diverse classi di gravità dei pazienti
Nello stesso tempo nuove terapie si affacciano all'orizzonte e la possibilità di rimuovere l'amiloide dal cuore sembra una possibilità concreta di cura

Queste e altre novità saranno discusse in una nuova rubrica dal titolo "Amynews" di prossima consultazione sul sito ANMCO

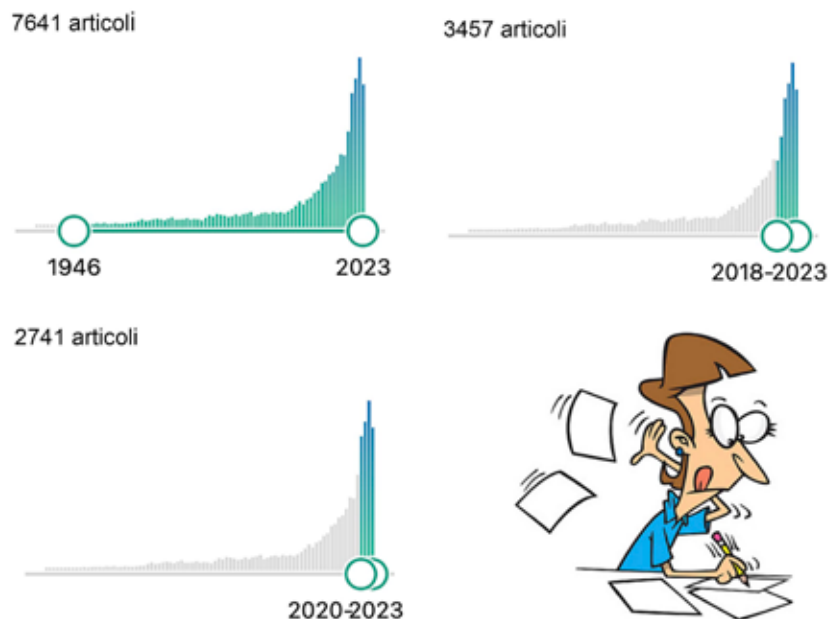
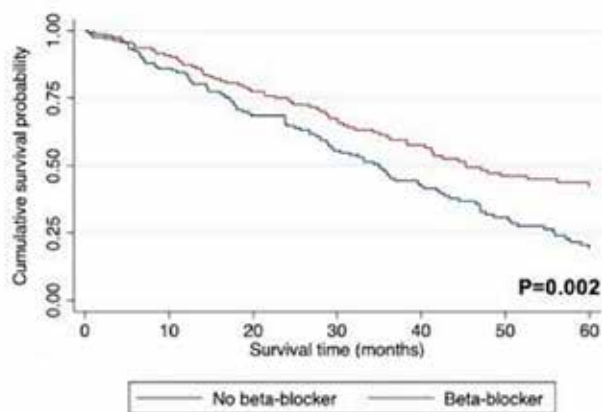


Figura 1 - Numerosità dei lavori scientifici su Pubmed alla voce "cardiac amyloidosis"



Sopravvivenza dei pazienti con EF<40% trattati con beta-bloccanti



Sopravvivenza dei pz trattati con MRA

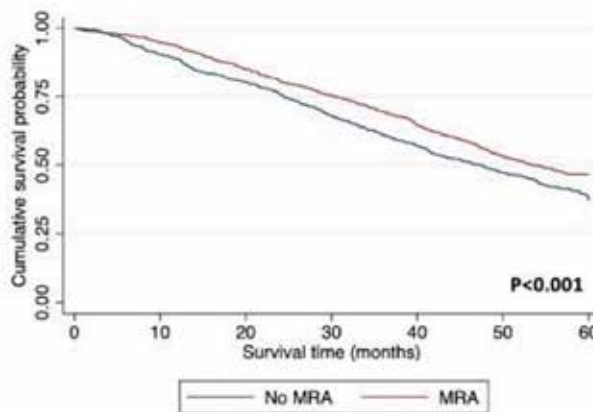


Figura 2 - Curve di sopravvivenza secondo una analisi “propensity score-matched” dei pazienti trattati con MRA e con beta bloccanti a basse dosi, che mostra un miglioramento significativo in tutti i pazienti in MRA e nei pazienti in beta-bloccanti con una frazione di eiezione minore del 40%. Modificato da Eur Heart J. 2023 Aug 14;44(31):2893-2907

¹²⁴I-*evuzamitide* ha dimostrato di essere assorbita dalla sostanza amiloide in maniera correlata con le alterazioni strutturali e funzionali cardiache, suggerendo una valida quantificazione dell'amiloide. Questo nuovo tracciante è stato validato in uno studio di fase 1/2 in aperto, in pazienti con amiloidosi sistemica, carrier di TTR e volontari sani e si è dimostrato capace di riconoscere con elevata sensibilità la presenza di amiloidosi cardiaca. La PET, laddove disponibile, diventerà sempre di più una metodica di imaging da utilizzare per la diagnosi di amiloidosi cardiaca, per la distinzione tra AL e ATTR e per il follow-up dei pazienti in terapia con farmaci disease modifying.

Trattamento antiscompenso dell'amiloidosi: davvero solo diuretici?

Nei pazienti con amiloidosi cardiaca oltre alle terapie disease modifying, è necessario il trattamento sintomatologico degli

episodi di scompenso cardiaco. A questo proposito, mentre i diuretici sono utilizzati come terapia di prima linea, vi è spesso perplessità sull'opportunità o meno di somministrare ace-inibitori o beta bloccanti a causa del rischio di ipotensione. Inoltre, l'unico farmaco che è stato associato a un beneficio in termini di sopravvivenza nell'ATTR-CM è il *Tafamidis*, in quanto i pazienti con amiloidosi sono stati sempre esclusi dai trial farmacologici. Molto utile per dare chiarimenti sull'utilizzo di questi farmaci antiscompenso è un articolo pubblicato su Eur Heart J dal National Amyloidosis Center di Londra (Eur Heart J 2023 Aug 14;44(31):2893-2907). Si tratta di un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti consecutivi con diagnosi di ATTR-CM tra il 2000 e il 2022, che identifica 2.371 pazienti.

La prescrizione di farmaci per l'insufficienza cardiaca era maggiore tra i pazienti con un fenotipo

cardiaco più grave, comprendente beta-bloccanti nel 55,4%, ACEi/ARB nel 57,4% e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) nel 39,0% dei casi. Tra questi farmaci i beta-bloccanti e gli ACEi/ARB venivano spesso interrotti, mentre gli MRA sono stati interrotti raramente. I beta-bloccanti a basso dosaggio si associano ad un ridotto rischio di mortalità nei pazienti con LVEF $\leq 40\%$ e i MRA a un ridotto rischio di mortalità nella popolazione complessiva. Se questi risultati verranno confermati da studi prospettici randomizzati e controllati, verrà definitivamente chiarito se i pazienti con amiloidosi possono giovare dei trattamenti neuro-ormonali utilizzati per pazienti con scompenso cardiaco da altre cause.

Nuove terapie “disease modyfing”: gli spazzini dell'amiloide

La capacità intrinseca del cuore di eliminare l'amiloide che si deposita è minima se non nulla. Questo



spiega perché una volta iniziata la deposizione di sostanza amiloide nel cuore, questa è progressiva e inarrestabile. Tuttavia, recentemente, sono stati descritti su *N Engl J Med* (2023 Jun 8;388(23):2199-2201), tre pazienti di sesso maschile di 68,

La PET con nuovi traccianti in gradi di legarsi all'amiloide diventerà sempre di più una metodica di imaging da utilizzare per la diagnosi di amiloidosi cardiaca, la distinzione tra AL e ATTR e il follow-up dei pazienti affetti

82 e 76 anni di età con insufficienza cardiaca associata ad ATTR-CM che si è risolta spontaneamente, con ritorno a una struttura e una funzione cardiaca normale. Ciascun paziente presentava un fenotipo ipertrofico caratteristico e una captazione cardiaca di grado 2 secondo Perugini alla scintigrafia con difosfonati. Al follow-up, ciascun paziente ha riferito una riduzione dei sintomi, sebbene non avesse ricevuto alcun trattamento nuovo o potenzialmente modificante la malattia, e questo è stato accompagnato da una riduzione

del volume extracellulare e da una normalizzazione della struttura cardiaca e della captazione alla scintigrafia. In un paziente che aveva ricevuto biopsia endomiocardica sono stati evidenziati macrofagi e cellule giganti che circondavano l'amiloide e in tutti i pazienti è stata dimostrata la presenza di anticorpi policlonali verso l'amiloide. Per quanto il meccanismo di questo recupero clinico non sia stato chiarito, questo stabilisce il potenziale di reversibilità dell'ATTR-CM. Questa possibilità è in corso di indagine terapeutica grazie alla produzione di anticorpi monoclonali in grado di legarsi alla transtiretina anomala. In particolare sono stati pubblicati i risultati di un trial di fase 1 (*N Engl J Med*. 2023 Sep 28;389(13):1249) su NI006, un anticorpo umano ricombinante anti-ATTR che è stato sviluppato per la rimozione dell'ATTR da parte delle cellule immunitarie fagocitiche. In questo studio 40 pazienti con cardiomiopatia ATTR wild-type o variante hanno ricevuto infusioni endovenose di NI006 o placebo ogni 4 settimane per 4 mesi. A dosi di almeno 10 mg per Kg per 12 mesi, l'assorbimento del tracciante cardiaco alla scintigrafia e il volume extracellulare alla risonanza magnetica, erano ridotti, così come l'NT-proBNP e la troponina T. I risultati sono così convincenti che siamo in trepidante attesa della fase 2 e soprattutto 3 dello studio. La fervida

letteratura sull'amiloidosi cardiaca continua e sempre nuovi studi si affacciano all'orizzonte, soprattutto per chiarire l'efficacia a lungo termine del trattamento con Tafamidis, la corretta

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi lavori scientifici con importanti novità sia in campo diagnostico che terapeutico
La rivista Amynews di prossima consultazione sul sito ANMCO si propone di aggiornare periodicamente il Cardiologo clinico sulle ultime novità in campo di amiloidosi cardiaca

selezione dei pazienti da sottoporre a terapie disease modifying, la possibilità di una diagnosi precoce, l'introduzione di nuovi farmaci in grado di interferire con la storia naturale della malattia. Nasce per questo una nuova rubrica "Amynews" sul sito ANMCO, che si occuperà di aggiornamento in tema di amiloidosi cardiaca, dove verranno periodicamente discusse le più importanti novità pubblicate sulle riviste più prestigiose o presentate in anteprima ai congressi scientifici. ♥