

medico e paziente **4**

€ 5,00

MP
edizioni

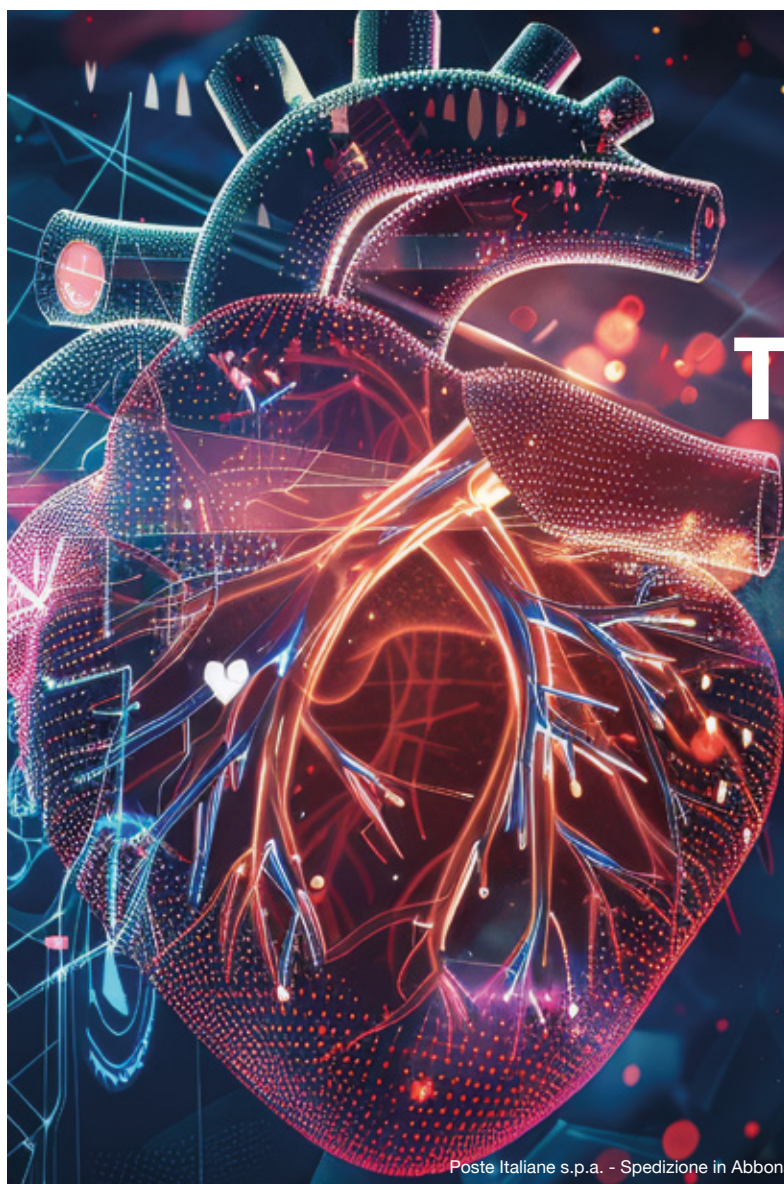
Periodico di **formazione**
e **informazione**
per il Medico di famiglia
Anno LI | n. 4- **2025**

LINEE GUIDA ESC 2024 Le novità nella gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione

NEFROLOGIA Il ruolo del MMG nel percorso di cura del paziente anziano con nefropatia cronica

VITAMINA D Un documento di consenso identifica l'ipovitaminosi D come fattore di rischio CV

ENDOCRINOLOGIA L'obesità di lunga durata come marker di invecchiamento biologico precoce



AMILOIDOSI CARDIACA da TRANSTIRETINA

**I progressi
nella diagnosi
riscrivono la storia
della malattia**



L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CA) è causata dal progressivo accumulo di transtiretina sotto forma di fibrilla amiloide nello spazio extracellulare miocardico. I recenti progressi nella diagnosi non invasiva, insieme allo sviluppo di trattamenti efficaci, hanno trasformato l'ATTR-CA da una malattia rara e considerata fino a qualche anno fa incurabile a una condizione relativamente frequente, che deve essere considerata nella pratica clinica quotidiana. Il coinvolgimento cardiaco rappresenta la principale causa di mortalità e può essere presente in una quota fino al 15% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata. Alcuni elementi clinici come la sindrome del tunnel carpale possono precedere di anni l'esordio della malattia.



6 CARDIOMIOPATIE

Diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina

Scoperte e nuove sfide di una malattia tutta da riscrivere

Oggi a disposizione del clinico vi sono trattamenti efficaci in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia e di migliorare la sopravvivenza

Aldostefano Porcari



14 NEFROLOGIA

Il paziente anziano con malattia renale cronica

Che cosa deve sapere il MMG

Al fine di definire un piano di cura personalizzato per i pazienti a rischio, è importante distinguere la fisiologica senescenza renale dalla MRC vera e propria

Simonetta Cimino, Silvia Cazzato



22 APPROFONDIMENTI

Le Linee guida ESC per la gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione

Le indicazioni dell'edizione 2024

A cura della redazione (Folco Claudi)

Importanti le novità contenute nelle raccomandazioni nell'edizione 2024, che riservano un'attenzione particolare per la fruibilità anche negli ambulatori del Medico di Medicina Generale

25 SEGNALAZIONI

La prevenzione dell'ictus attraverso la protezione del cuore

La fibrillazione atriale parossistica rappresenta una delle principali cause di ictus embolico, ma spesso sfugge all'identificazione all'elettrocardiogramma effettuato in ambito clinico

26 LETTI PER VOI

Nutrizione

Una dieta con aumento dell'assunzione di fitati e ossalati ha un impatto sfavorevole sull'assorbimento di calcio e sulla salute delle ossa negli adulti.

Vitamina D e rischio cardiovascolare

Un documento di consenso italiano identifica l'ipovitaminosi D come fattore di rischio CV.



Farmacovigilanza

Amicretina, un nuovo agonista combinato dei recettori GLP-1 e amilina si rivela promettente nel trattamento dell'obesità in uno studio di fase 1.

Endocrinologia

L'obesità di lunga durata potrebbe accelerare l'invecchiamento biologico nei giovani adulti: i risultati di uno studio caso-controllo cileno.

Ipertensione farmacoresistente

L'aggiunta del farmaco sperimentale zilebesiran alla terapia standard favorisce il controllo pressorio.

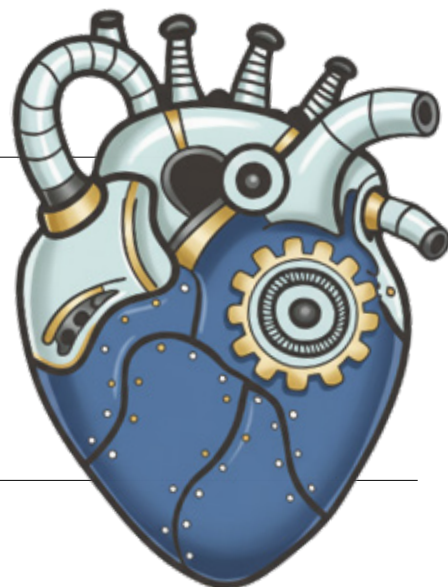


Diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina

Scoperte e nuove sfide di una malattia tutta da riscrivere

Testi a cura del Dott. Aldostefano Porcari^{1,2,3}

1. S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardioracovascolare, Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste (Trieste)
2. European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart-ERN GUARD-Heart
3. National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Campus (London, UK)



L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (TTR), nota anche come amiloidosi ATTR, è una malattia caratterizzata dalla progressiva deposizione di proteina TTR mal ripiegata nello spazio extracellulare miocardico [1]. Questa condizione deriva da un fallimento dei meccanismi omeostatici legato all'età nella forma wild-type (ATTRwt, non ereditaria) oppure da mutazioni destabilizzanti la proteina nella forma variante (ATTRv, ereditaria) [1]. Nella pratica clinica, l'amiloidosi ATTRwt si manifesta prevalentemente come cardiomiopatia (amiloidosi cardiaca da transtiretina - ATTR-CA), mentre la forma ATTRv si associa più frequentemente a polineuropatia (ATTR-PN) e cardiomiopatia [1].

L'ATTR-CA si sviluppa quando l'aggregazione delle fibrille amiloidi nello spazio extracellulare altera la struttura, l'integrità e la funzione del muscolo cardiaco [2]. La malattia ha generalmente una progressione lenta ed è spesso ben tollerata fino a quando non si sviluppano un importante ispessimento delle pareti ventricolari, una grave disfunzione diastolica e malattie del sistema di conduzione [2].

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento significativo delle diagnosi, soprattutto nelle forme wild-type. Dati del National Amyloidosis Centre di Londra mostrano che, tra il 2017 e

il 2021, circa il 60% dei pazienti è stato diagnosticato in una fase precoce, con minore durata dei sintomi e con una struttura e funzione cardiaca ancora non significativamente deteriorate [3].

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Negli ultimi 10 anni, la maggiore consapevolezza di malattia nel mondo dei medici, i progressi nella diagnosi non invasiva, insieme alla disponibilità di trattamenti efficaci, hanno trasformato l'ATTR-CA da una malattia rara e considerata fino a poco tempo fa incurabile a una condizione relativamente frequente, che oggi i clinici devono considerare nella pratica quotidiana.

Alcuni sottogruppi del mondo cardiologico sono emersi a maggior probabilità di amiloidosi cardiaca e richiedono una particolare attenzione, soprattutto nel paziente con età superiore a 55-60 anni. L'ATTR-CA andrebbe considerata in scenari clinici epidemiologicamente a maggior prevalenza come la stenosi valvolare aortica, particolarmente nella variante low-flow low-gradient, lo scompenso cardiaco, specialmente se a frazione di eiezione preservata, la presenza di sindrome del tunnel carpale, in particolare se bilaterale o recidivante dopo un intervento, o nei pazienti



Come ottenere



i crediti

con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica in età avanzata, ovvero oltre la sesta decade di vita [4].

La possibilità di raggiungere una diagnosi precoce dipende da una corretta interpretazione di semplici esami di primo e secondo livello che consentono di generare il sospetto di malattia (**TABELLA T1**). Nella ATTR-CA, l'aumento dello spessore parietale è dovuto al deposito di amiloide e non a una vera ipertrofia miocitaria, con conseguente sofferenza dei cardiomiociti e riduzione del segnale elettrico registrabile all'ECG di superficie. L'esame integrato di ECG ed ecocardiogramma può rivelare una discordanza tra i voltaggi del QRS (normali o ridotti) e lo spessore del ventricolo sinistro (in genere aumentato) che rappresenta un'importante red-flag di malattia [1].

Alcune red flags ecocardiografiche suggestive di infiltrazione miocardica sono il pattern diastolico restrittivo, apical sparing, versamento pericardico, ispessimento delle valvole atrioventricolari, ispessimento della parete libera del ventricolo destro in assenza di ipertensione polmonare, riduzione globale delle velocità miocardiche al Doppler tissutale [5].

Sebbene le informazioni ottenute con l'ecocardiografia transtoracica a riposo possano fornire una stima della probabilità di infiltrazione cardiaca di amiloide rispetto alla presenza di altre cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico e possano valutare la severità del coinvolgimento cardiaco, l'ecocardiogramma non può fornire una diagnosi di certezza o conclusiva.

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) fornisce informazioni accurate sulla struttura e sulla funzione del cuore, con una precisione superiore rispetto all'ecocardiografia. Il principale vantaggio della CMR nell'amiloidosi cardiaca è la sua capacità unica di fornire informazioni sulla composizione del tessuto attraverso la "caratterizzazione tissutale miocardica" [6]. La somministrazione di mezzi di contrasto a base di gadolinio, che si distribuiscono esclusivamente nello spazio extracellulare e si accumulano negli spazi tra le cellule, consente di visualizzare l'espansione della matrice extracellulare dovuta al deposito di fibrille amiloidi [6]. L'amiloidosi cardiaca presenta un aspetto altamente caratteristico nelle immagini di late gadolinium enhancement (LGE), con un iniziale coinvolgimento subendocardico che progredisce a un interessamento transmurale, associato a una cinetica anomala del gadolinio, con annullamento simultaneo del segnale tra miocardio e sangue [6]. L'utilizzo di mezzi di contrasto a base di gadolinio consente anche la misurazione del volume extracellulare (ECV), un parametro che rappresenta un marcatore surrogato del carico amiloide cardiaco. L'ECV è un marker precoce di malattia e correla con la gravità della patologia lungo tutto lo spettro dell'infiltrazione cardiaca di amiloide [6,7].

Diagnosi non invasiva

Tradizionalmente, la diagnosi di ATTR-CA veniva posta solo attraverso biopsia endomiocardica, in genere in fase avanzata di malattia, con un intervallo mediano di 4 anni

in breve L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CA) è una malattia causata dal progressivo accumulo di transtiretina sottoforma di fibrille di amiloide nello spazio extracellulare miocardico. I recenti progressi nella diagnosi non invasiva, insieme allo sviluppo di trattamenti efficaci, hanno trasformato l'ATTR-CA da una malattia rara e considerata fino a poco tempo fa incurabile a una condizione relativamente frequente, che deve essere considerata nella pratica clinica quotidiana.

La formazione delle fibrille amiloidi deriva da un fallimento dei meccanismi omeostatici legato all'età nella forma wild-type (ATTRwt, non ereditaria) o da mutazioni destabilizzanti nella forma variante (ATTRv, ereditaria). Il coinvolgimento cardiaco rappresenta la principale causa di mortalità e può essere presente fino nel 15% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata. Elementi clinici come la sindrome del tunnel carpale possono precedere di anni la comparsa dello scompenso cardiaco sintomatico e rappresentare segnali precoci di malattia. L'ecocardiografia e la risonanza magnetica cardiaca sono strumenti fondamentali per sollevare il sospetto diagnostico e monitorare la risposta terapeutica. La scintigrafia con tracciante osseo, associata a test bioumorali, consente di distinguere l'amiloidosi da transtiretina da quella a catene leggere. Negli ultimi anni, i pazienti sono identificati sempre più precocemente, anche in fase pre-sintomatica, ponendo nuove sfide nella diagnosi e nella gestione clinica dei malati.

Oggi sono disponibili terapie in grado di rallentare o arrestare la progressione dell'ATTR-CA e di migliorare la sopravvivenza. In questo scenario in rapida evoluzione, saper riconoscere precocemente la malattia può davvero cambiare la vita dei pazienti.

dall'esordio dei sintomi cardiaci [8]. Tuttavia, i progressi nelle metodiche di imaging, come la scintigrafia con traccianti ossei e la CMR, hanno aperto la strada a un approccio diagnostico non invasivo che oggi consente di confermare la diagnosi di ATTR-CA senza necessità di dimostrazione istologica in circa il 70% dei casi [1].

La scintigrafia con tracciante osseo è un esame di medicina nucleare condotto con l'iniezione endovenosa di uno dei seguenti traccianti ossei: 99mTc-pirofosfato (99mTc-PYP), 99mTc-3,3-difosfono-1,2-acido propandicarbossilico (99mTc-DPD) e 99mTc-idrossimetilen-difosfonato (99mTc-HMDP). In presenza di deposito cardiaco di

amiloide causato da diverse proteine precursori, il tracciante osseo è attirato nel miocardio e sottratto all'osso con meccanismi ancora in corso di studio (TABELLA T2) [1]. La presenza ed il grado di captazione cardiaca sono classificati con la scala proposta da Perugini e collaboratori [9] che confronta l'intensità del segnale miocardico e di quello osseo (FIGURA F1):

- grado 0, captazione cardiaca assente;
- grado 1, lieve captazione cardiaca, inferiore rispetto a quella ossea;
- grado 2, moderata captazione cardiaca associata a segnale osseo normale o lievemente ridotto;

T1

Red flags cardiache ed extra-cardiache suggestive di amiloidosi cardiaca e contesti clinici con forte correlazione epidemiologica con la malattia

TIPOLOGIA	RED FLAGS SUGGERITIVE IN PRESENZA DI SPESSORI CARDIACI ≥12 mm
SCENARIO CLINICO	<ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare di amiloidosi • Scompenso cardiaco a FE preservata • Stenosi valvolare aortica • Cardiomiopatia ipertrofica/ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata o non spiegata da cause note come ipertensione arteriosa • Ipotensione/necessità di ridurre i farmaci antipertensivi • Fibrillazione atriale
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Pattern di pseudonecrosi anteriore e/o inferiore • Disturbi di conduzione AV • Ridotti voltaggi QRS o discrepanza dei voltaggi rispetto allo spessore della parete ventricolare sinistra all'eco
LABORATORIO	<ul style="list-style-type: none"> • Rilascio persistente di troponina • NT-proBNP sproporzionatamente elevato • Componente monoclonale sierica e/o urinaria • Sbilanciamento nel rapporto delle catene leggere libere sieriche (kappa/lambda)
ECOCARDIOGRAMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Ispezzimento dello spessore parietale biventricolare • Granular sparkling del miocardio • Ispezzimento del setto interatriale e lembi/cuspidi valvolari • Versamento pericardico • Relativo risparmio dei segmenti apicali all'analisi strain longitudinale (apical sparing pattern) • Disfunzione diastolica di II o III grado • Riduzione diffusa delle velocità miocardiche al TDI (< 5 cm/s)
RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	<ul style="list-style-type: none"> • Late gadolinium enhancement diffuso subendocardico o transmurale • Marcato incremento del T1 nativo miocardico • Incremento del volume extracellulare • Tipica cinetica di wash out del contrasto (difficoltà a trovare tempo di annullamento del miocardio)
COINVOLGIMENTO EXTRA-CARDIACO	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia sensitivo-motoria / disautonomia • Sindrome del tunnel carpale, specialmente se bilaterale • Rottura atraumatica tendine del bicipite brachiale • Stenosi del canale vertebrale lombare • Macroglossia • Ecchimosi periorbitarie • Insufficienza renale e/o proteinuria

Note: AV, atrioventricolare; FE, frazione di eiezione; NT-proBNP, frammento amino-terminale del peptide natriuretico cerebrale

T2

Scintigrafia con tracciante osseo nelle diverse eziologie di amiloidosi cardiaca, cause di risultati falsi positivi e falsi negativi per forma da TTR e metodiche di verifica

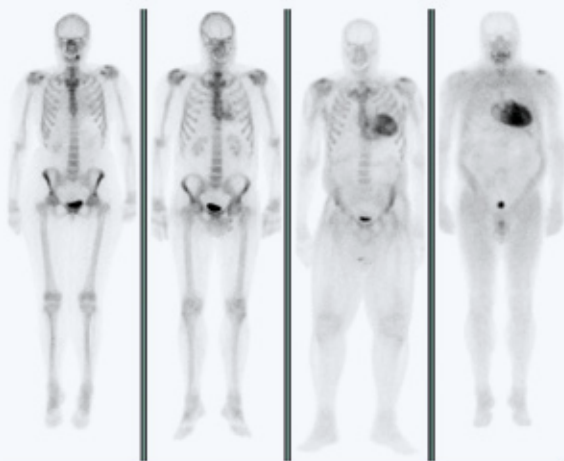
TIPO DI AMILOIDOSI	RISULTATO SCINTIGRAFICO	FALSO NEGATIVO	FALSO POSITIVO	METODO DI CONFERMA
STADI PRECOCI DI ACCUMULO CARDIACO (tutte le eziologie)	Perugini 0-1	✓		SPECT RM cardiaca BEM
AL	Perugini 0-1-2-3		✓	Ricerca CM sierica ed urinaria Conferma istologica
ATTR wild-type	Perugini 2-3			Test genetico
ATTR mutata	Perugini 0-1-2-3			Test genetico
Val122Ile	Perugini 2-3			Anamnesi familiare Test genetico
Se97Tyr	Perugini 0-1	✓		Anamnesi familiare Neuropatia
Phe64Leu	Perugini 0-1	✓		Test genetico
APO-A1	Perugini 0-1		✓	Test genetico Insufficienza renale

Note: AL, amiloidosi da catene leggere; ATTR, amiloidosi da transtiretina; BEM, biopsia endomiocardica; CM, componente monoclonale; RM, risonanza magnetica; SPECT, single photon emission computed tomography.

F1

Scintigrafia con tracciante osseo con diversi spettri di captazione cardiaca, da assente (Perugini 0) a captazione cardiaca di grado elevato (Perugini 3)

Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3



Osso

Cuore

- grado 3, intensa captazione cardiaca con segnale osseo minimo o assente.

Uno studio fondamentale condotto da Gillmore e collaboratori [10] ha aperto la strada all'applicazione clinica della scintigrafia ossea per la diagnosi non invasiva di ATTR-CA, dimostrando che il valore predittivo positivo di una captazione cardiaca di grado moderato o elevato, ovvero un grado Perugini 2 o 3, in assenza di una componente monoclonale nel siero e nelle urine, si avvicina al 100% (FIGURA F2).

Infine, l'incremento esponenziale nelle diagnosi di ATTR-CA a livello mondiale è stato ulteriormente promosso da importanti sviluppi terapeutici, tra cui farmaci che inibiscono la sintesi epatica di TTR, stabilizzano il tetramero o rimuovono le fibrille, e che hanno dimostrato di poter rallentare o arrestare la progressione della malattia, oggi non più orfana di strategie terapeutiche efficaci [11].

I PAZIENTI CON ATTR-CA INCONTRATI OGGI NEL MONDO REALE

In questo scenario in rapida evoluzione, la crescente capacità di identificare pazienti in fase di malattia sempre più precoce ha aperto nuovi orizzonti e nuove sfide. Esiste infatti un numero crescente di pazienti che presenta

File completo acquistabile come arretrato da nostro sito

Arretrati