



Valore prognostico della presenza di disturbi della conduzione cardiaca nei pazienti affetti da amiloidosi AL

Michele Boldrini¹, Francesco Salinaro¹, Roberta Mussinelli¹, Alessio Alogna¹, Ambra Raimondi¹, Giovanni Palladini², Francesco Musca¹, Giampaolo Merlini², Stefano Perlini¹

¹Clinica Medica II e ²Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche,
Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Valore prognostico della presenza di disturbi della conduzione cardiaca nei pazienti affetti da amiloidosi AL

Nell'ambito delle amiloidosi sistemiche con interessamento cardiaco, la forma a catene leggere (AL) è quella gravata dalla prognosi peggiore. L'evento terminale è spesso rappresentato da morte cardiaca improvvisa, per tachiaritmie, bradiaritmie e/o dissociazione elettro-meccanica. Allo scopo di verificare l'eventuale associazione tra tali eventi aritmici e ritardi della conduzione rilevabili mediante ECG standard a 12 derivazioni, abbiamo valutato prevalenza ed impatto prognostico dei disturbi della conduzione in una popolazione di 337 pazienti affetti da amiloidosi AL, consecutivi, seguiti per un follow-up mediano pari a 402 giorni. La prevalenza di ritardi della conduzione è risultata significativamente maggiore nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL rispetto ai soggetti senza interessamento cardiaco (rispettivamente 41% vs 24%, $p < 0.05$). Lo studio della relazione con parametri di morfologia, funzione diastolica e funzione sistolica (spessore del setto interventricolare, rapporto E/E' all'indagine Doppler ed escursione longitudinale dell'anello mitralico o MAPSE) ha permesso di delineare un quadro ecocardiografico significativamente peggiore nei pazienti con cardiopatia amiloidotica AL e disturbi della conduzione. Inoltre, nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL la presenza di ritardi della conduzione, soprattutto se a livello intraventricolare, è risultata associata ad una prognosi marcatamente peggiore.

Prognostic value of cardiac conduction delays in light-chain (AL) amyloidosis

Among the different types cardiac amyloidoses, light-chain (AL) amyloidosis has the worst prognostic outcome. The mechanism of death is usually sudden cardiac death, due to tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and/or electro-mechanical dissociation. To evaluate the possible association between these arrhythmic events and conduction delays detectable on a standard 12 lead ECG, prevalence and prognostic impact of conduction disturbances were assessed in 337 consecutive AL patients at the time of diagnosis; median follow up was 402 days. The prevalence of conduction delays was significantly higher in patients with cardiac AL amyloidosis than in patients without cardiac involvement (41% vs 24% respectively, $p < 0.05$). Analysis of different morphologic, diastolic and systolic parameters (interventricular septum thickness, Doppler E/E' ratio and mitral annulus longitudinal excursion or MAPSE) showed a worse echocardiographic presentation in cardiac AL patients with conduction delays. Furthermore, prognosis was markedly worse in patients with cardiac AL amyloidosis and intraventricular conduction delays.

Introduzione

L'amiloidosi rientra nel novero delle malattie rare, con un'incidenza di circa 5.1-12.8 casi per milione di persone l'anno [1]. Il termine definisce un vasto gruppo di condizioni patologiche aventi come substrato fisiopatologico comune un difetto del metabolismo e del ripiegamento (folding) proteico. In particolare un gruppo di proteine autologhe, tra loro non correlate, si organizzano in fibrille insolubili che si depositano nei tessuti, causando danno d'organo, morbilità e mortalità [2-3]. Tra le forme ad interessamento cardiaco, assumono una particolare rilevanza clinica l'amiloidosi da catene leggere (AL), la forma ereditaria (ATTR) e quella sistemica senile (SSA). Tra queste, la forma AL è quella gravata dalla peggiore prognosi [4]. Dal momento che l'interessamento cardiaco è il fattore che maggiormente determina la sopravvivenza, tanto più è precoce la diagnosi, tanto maggiore sarà la probabilità di avere una funzione cardiaca ancora discretamente conservata, il che permetterà di poter gestire un paziente in condizioni generali migliori e di poter impostare tempestivamente una terapia più aggressiva ed efficace. L'amiloidosi cardiaca AL è caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali rilevabili ecocardiograficamente [5], quali l'ispessimento del setto interventricolare e la disfunzione diastolica, con funzione sistolica globale spesso conservata fino alle fasi più avanzate della malattia. Nella pratica clinica, i marcatori biochimici (Troponina cardiaca I, NT-proBNP) sono ampiamente impiegati sia per la diagnosi che per la stratificazione prognostica dei pazienti con amiloidosi AL [6-8], e recentemente è stata anche proposta l'impiego della proadrenomedullina [9]. La principale causa di morte è costituita da disturbi del ritmo e/o della conduzione oppure da insufficienza cardiaca refrattaria.

Scopo del lavoro

Dal momento che la morte del paziente è spesso causata da dissociazione elettromeccanica, bradiaritmie oppure tachiaritmie maligne [10], scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza e l'impatto prognostico dei ritardi della conduzione, potenzialmente associati a tali fenomeni aritmici.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio 337 pazienti afferiti al Centro di Coordinamento del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi di Pavia, nel periodo compreso tra gennaio 2008 e dicembre 2010, non precedentemente trattati, in cui è stata posta diagnosi di amiloidosi sistemica di tipo AL. Il follow-up mediano è stato 402 giorni. Nell'ambito di questa casistica, la diagnosi di coinvolgimento cardiaco è stata posta in 233 pazienti (69.1%), basandosi sui tradizionali criteri clinici, elettrocardiografici e ecocardiografici [11]. In tutti i pazienti, al momento della diagnosi, sono stati eseguiti elettrocardiogramma ed ecocardiogramma color-Doppler, oltre a dosare i marcatori biochimici di disfunzione miocardica NT-proBNP e Troponina I. L'elettrocardiogramma a dodici derivazioni è stato registrato utilizzando taratura e velocità standard (25 mm/s; 10 mm/mV), rilevando la presenza di: blocco atrio ventricolare di I, II, III grado (oppure pregresso impianto di pacemaker), blocco di branca destra completo ed incompleto, blocco di branca sinistra, emiblocco anteriore sinistro.

L'esame ecocardiografico è stato eseguito tramite ecocardiografo Siemens Sequoia Acuson C256, sonda 3.5-4 MHz, con il paziente in posizione supina ed in decubito laterale sinistro, seguendo l'approccio ecocardiografico convenzionale. In particolare sono stati valutati spessore del setto inter-

ventricolare, rapporto E/E' (ossia rapporto tra la componente precoce del flusso trans mitralico e del Doppler tissutale) ed escursione longitudinale dell'anello valvolare mitralico (MAPSE).

Risultati

Prevalenza dei disturbi di conduzione

La prevalenza complessiva di blocchi atrio-ventricolari, pacemaker, blocchi di branca ed emblocchi è risultata statisticamente maggiore nei pazienti con interessamento cardiaco rispetto a quelli senza malattia cardiaca (rispettivamente 41% vs 24%, $p=0.0013$) (Figura 1). Analoghe differenze sono state osservate per le singole categorie di disturbi atrioventricolari e blocchi intraventricolari (rispettivamente 22% vs 11%, $p=0.036$ e 27.5% vs 16.6%, $p=0.045$) (Figura 1).

Relazione tra disturbi della conduzione, parametri ecocardiografici e NT-proBNP

Nei pazienti con amiloidosi cardiaca, la presenza di un qualsiasi disturbo della conduzione è risultata associata ad uno spessore del setto interventricolare significativamente maggiore rispetto ai pazienti senza blocchi (rispettivamente 15.6 ± 2.3 mm vs 14.6 ± 2.2 mm, $p=0.005$). Il rapporto E/E', parametro di disfunzione diastolica, è risultato maggiormente alterato nei pazienti con blocchi intraventricolari (12.7 ± 5.8 vs 10.5 ± 5.8 , $p=0.017$), mentre non è risultato differente in base alla presenza o assenza di blocchi atrioventricolari (p non significativa). Anche per quanto riguarda il parametro di funzione sistolica MAPSE, esso è risultato maggiormente depresso nei portatori di blocchi intraventricolari (7.6 ± 3 mm vs 9 ± 3.6 mm; $p=0.012$), ma non nei pazienti con blocchi atrioventricolari (p non significativa). La presenza di blocchi intraventricolari, ma non quella di blocchi atrioventricolari, è risultata associata ad un aumento del valore di NT-proBNP (13622 pg/ml vs 8637 pg/ml, $p=0.002$) (Figura 2).

Impatto prognostico dei disturbi della conduzione

Nella popolazione con amiloidosi cardiaca, la presenza di un qualsiasi disturbo di conduzione è risultata associata ad una prognosi significativamente peggiore ($p=0.0008$) (Figura 3). Tale effetto sulla prognosi è risultato evidente analizzando l'impatto dei soli blocchi della conduzione intraventricolare ($p<0.0001$) (Figura 4), mentre la presenza dei soli blocchi atrioventricolari non ha influenzato la sopravvivenza (p non significativa) (Figura 5).

Discussione

La prevalenza dei disturbi della conduzione nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL è scarsamente trattata nella letteratura scientifica, e le casistiche dei pochi studi di riferimento disponibili annoverano pochi pazienti e spesso non fanno distinzione tra soggetti affetti da amiloidosi primaria AL ed altre forme, quali quella da transtiretina (ATTR) ed amiloidosi senile. Al meglio delle nostre conoscenze, il lavoro di Dubrey e colleghi su 232 pazienti con amiloidosi cardiaca AL risulta quello con il maggior numero di soggetti arruolati [12], descrivendo la prevalenza dei disturbi della conduzione ma non un loro eventuale impatto prognostico. Falk e colleghi [13], in uno studio condotto in soli 27 pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, hanno riportato una elevata prevalenza di blocchi della conduzione, suggerendo una relazione tra la presenza di questi e l'insorgenza di aritmie cardiache valutate mediante monitoraggio ECG nelle 24 ore secondo Holter. Un altro studio, condotto da Reisinger e colleghi

[14] su 25 pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL valutati anche mediante studio elettrofisiologico, ha indagato le implicazioni prognostiche dei difetti del sistema di conduzione, in particolare rispetto alla morte improvvisa e a quella per insufficienza cardiaca refrattaria. Occorre peraltro sottolineare come in tale lavoro sia stata sottolineata l'importanza della valutazione elettrofisiologica, metodica invasiva disponibile solo in centri specializzati, ponendo in secondo piano i rilievi del semplice elettrocardiogramma a 12 derivazioni, che presenta l'indubbio vantaggio della non invasività [14].

Sulla base di questi dati, abbiamo voluto valutare non solo la prevalenza, ma anche l'impatto prognostico dei ritardi della conduzione in un'ampia casistica di pazienti con diagnosi di amiloidosi AL. Come atteso, nei pazienti con cardiopatia amiloidotica i disturbi della conduzione hanno una prevalenza maggiore, a supporto dell'ipotesi per la quale l'infiltrazione di amiloide nel muscolo cardiaco crea condizioni che favoriscono l'insorgenza di blocchi atrioventricolari, blocchi di branca ed emblocchi. Si può ipotizzare che questo sia dovuto ad effetti diretti ed indiretti dell'amiloide sui miociti specializzati, entrambe con l'esito finale di aumentare l'impedenza elettrica nelle vie di conduzione. Questa compromissione del miocardio specializzato, e quindi della vie di conduzione, è risultata associata ad una maggiore compromissione della morfologia cardiaca, nonché a più marcata disfunzione diastolica e sistolica. L'aumento di spessore del setto interventricolare, e quindi il verosimile grado di infiltrazione di amiloide nello stesso, è associato ad una maggiore presenza di blocchi intraventricolari, supportando indirettamente l'ipotesi di un rapporto causa-effetto tra entità dei depositi e danno al tessuto di conduzione. Il quadro ecocardiografico, che tipicamente nell'amiloidosi cardiaca evidenzia aumento dello spessore di parete e disfunzione diastolica, peggiora ulteriormente in quei pazienti che abbiano al momento della diagnosi un difetto di conduzione. A supporto di questa evidenza si affianca anche il dato biochimico, in quanto le maggiori concentrazioni di NT-proBNP rilevate nei pazienti con ritardi della conduzione potrebbero essere almeno in parte ascritte ad una maggiore tensione di parete per aumento delle pressioni di riempimento, nonché alla presenza ed al danno tossico diretto dell'infiltrazione di amiloide. È noto come la prognosi dei pazienti con amiloidosi cardiaca AL sia peggiore rispetto ad altre forme di cardiopatia amiloidotica (ATTRm, ATTRwt o senile), oltre ad essere associata ad una più rapida progressione dell'insufficienza cardiaca nonostante minori livelli di infiltrazione miocardica [4]. Perfino in quei pazienti nei quali predomina la disfunzione di un altro organo, la presenza di amiloidosi cardiaca rappresenta il peggiore fattore prognostico [4]. Il presente studio ha valutato l'impatto dei disturbi della conduzione sulla sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi cardiaca AL. Tale analisi ha dimostrato come i blocchi intraventricolari siano un indicatore prognostico rilevante, comportando una riduzione dell'aspettativa di vita mediana a soli 214 giorni, valore decisamente inferiore rispetto a quello dei soggetti senza disturbi della conduzione (721 giorni, $p=0.0001$). Questo dato amplia le nostre conoscenze, sottolineando come la presenza di difetti della conduzione al semplice ECG a 12 derivazioni rappresenti un potente fattore prognostico negativo nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL. Non è superfluo sottolineare come l'esecuzione di un elettrocardiogramma di superficie sia una metodica capillarmente disponibile sul territorio, dai grandi centri agli ambulatori più periferici, e dai costi estremamente contenuti. Nel contesto della valutazione del paziente con amiloidosi AL, l'individuazione dei disturbi della conduzione serve non soltanto a valutare le eventuali indicazioni a trattamento antiaritmico e/o ad impianto di elettrostimolatore, ma anche a contribuire alla stratificazione prognostica.

Tabelle e figure

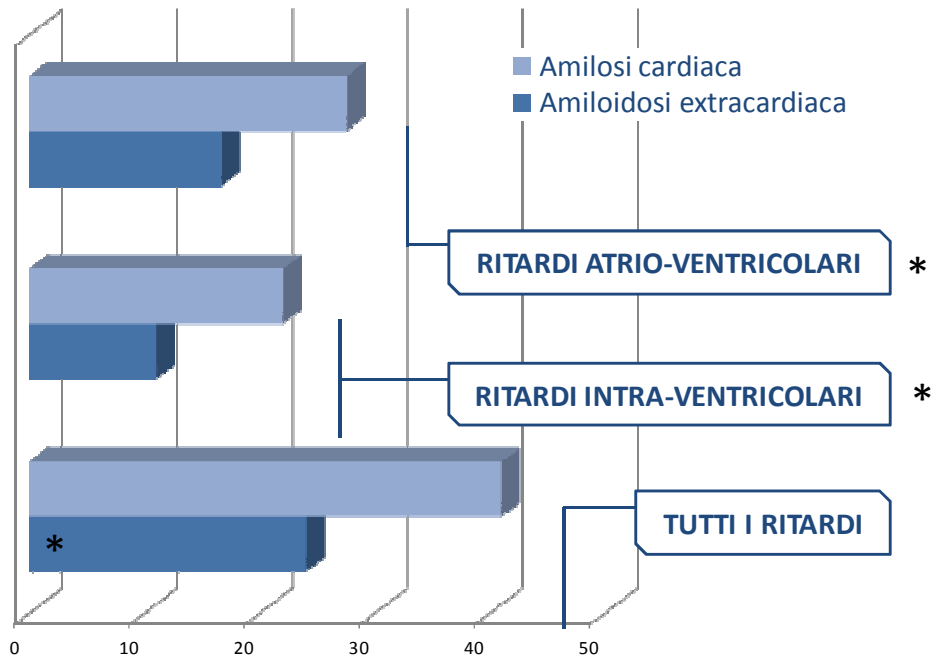


Figura 1. Prevalenza dei ritardi della conduzione nell'amiloidosi cardiaca ed extracardiaca (*p<0.05).

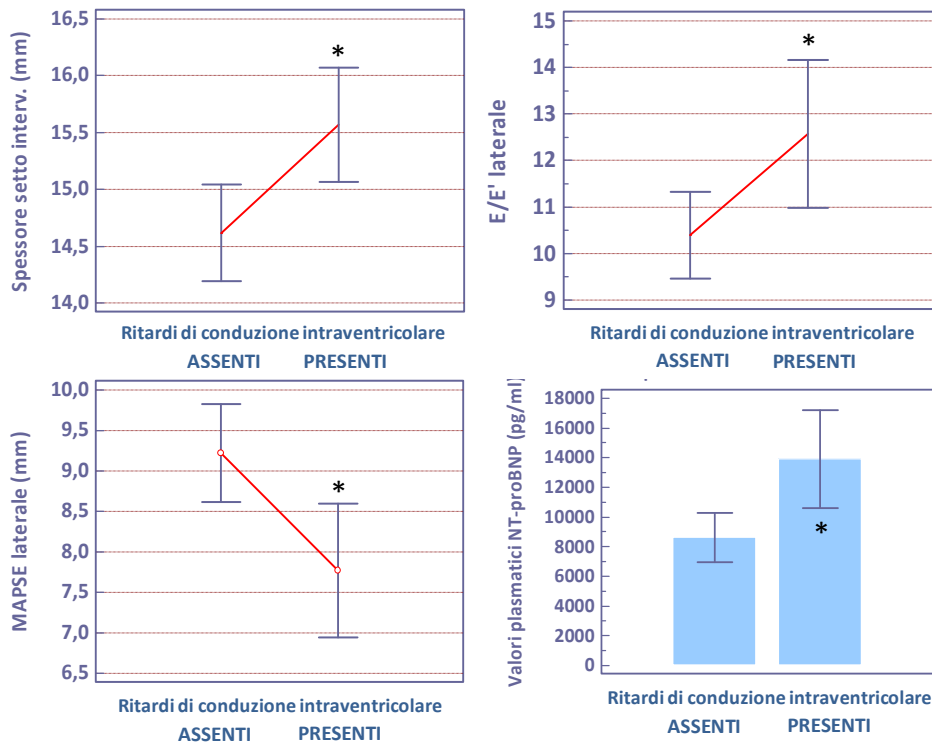


Figura 2. Relazione tra presenza oppure assenza di ritardi della conduzione e spessore del setto interventricolare (in alto a sinistra), rapporto E/E' (in alto a destra), MAPSE (in basso a sinistra) e valore di NT-proBNP (in basso a destra) (*p<0.05).

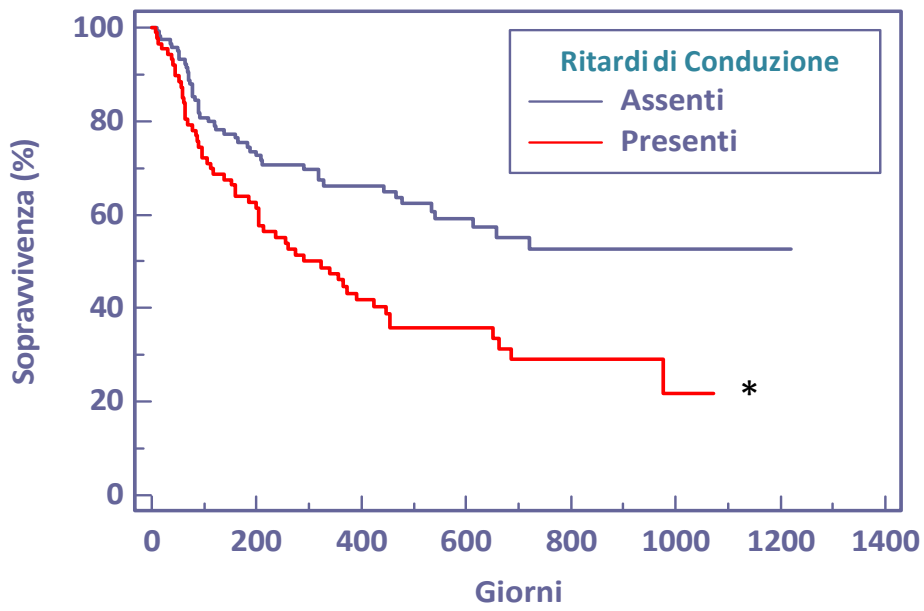


Figura 3. Sopravvivenza nei pazienti con almeno un ritardo della conduzione (*p<0.05).

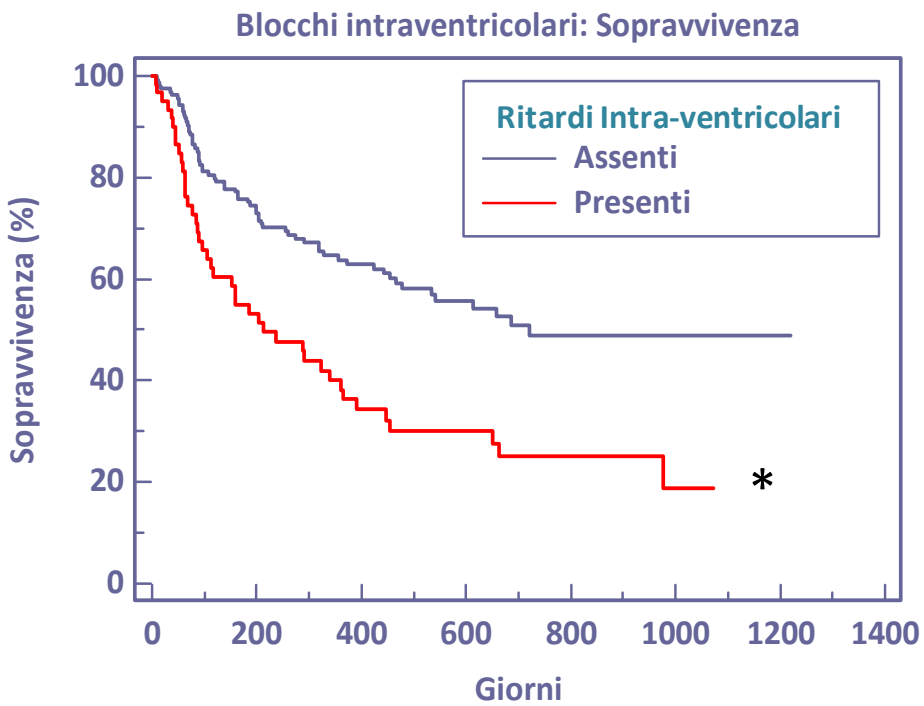


Figura 4. Sopravvivenza nei pazienti con almeno un ritardo intraventricolare (*p<0.05).

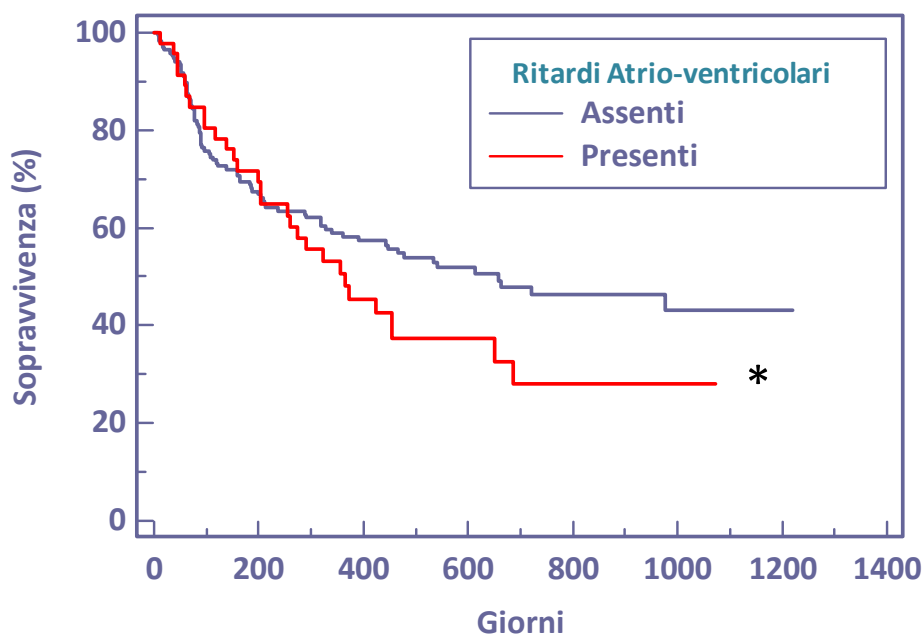


Figura 5. Sopravvivenza nei pazienti con almeno un ritardo atrioventricolare (* $p < 0.05$).

Bibliografia

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79(7):1817-1822.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-596.
3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337(13):898-909.
4. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120(13):1203-1212.
5. Palladini G, Perlini S. Imaging of Systemic Amyloidosis. In: Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. *Humana Press*, New York, NY, 2010.
6. 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(19):2440-2445.
7. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3751-3757.
8. Palladini G, Barassi A, Klersy C et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116(18):3426-3430.
9. Palladini G, Barassi A, Perlini S et al. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a powerful predictor of early death in AL amyloidosis. *Amyloid* 2011;18(4):216-221.
10. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997;80(9):1242-1245.
11. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319-328.
12. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Qjm* 1998;91(2):141-157.
13. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(1):107-113.
14. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1046-1051.