



Fibrillazione atriale e amiloidosi cardiaca AL: un connubio intrigante

Alessio Alogna¹, Francesco Salinaro¹, Roberta Mussinelli¹, Michele Boldrini¹, 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*

Fibrillazione atriale e amiloidosi cardiaca AL: un connubio intrigante

L'amiloidosi primaria sistemica (AL) è un disordine di un clone plasmacellulare con deposito di catene leggere amiloidogeniche a livello di vari organi e tessuti. Il deposito a livello cardiaco è quello che determina in maniera precipua la prognosi e le scelte terapeutiche. La prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti affetti da cardiopatia amiloidotica AL riportata in letteratura è pari al 10-15%. Questo dato di prevalenza non sembra essere in linea con quanto attendibile in base al tipo di cardiopatia, caratterizzata tipicamente da marcata disfunzione diastolica, e alle dimensioni atriali dei pazienti affetti da tale patologia. Nel nostro studio su una casistica di 161 pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, abbiamo voluto analizzare la prevalenza di fibrillazione atriale alla diagnosi e confrontarla con quella riportate in altri studi su cardiopatie a fenotipo assimilabile, ossia su coorti di pazienti affetti da ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra (studio LIFE), insufficienza cardiaca (Cardiovascular Health Study) e cardiomiopatia ipertrofica (Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica). Nel confronto tra le diverse popolazioni sono stati presi in considerazione i dati relativi alle dimensioni atriali, che come noto rappresentano uno dei principali determinanti dell'insorgenza di fibrillazione atriale. Nella popolazione di pazienti affetti da cardiopatia amiloidotica, la prevalenza di fibrillazione atriale è risultata essere pari all'8.3%, nettamente inferiore rispetto a quella riscontrata nelle altre popolazioni di cardiopatici (insufficienza cardiaca: 15.7-16.9%, cardiomiopatia ipertrofica: 17%) e superiore a quella osservata nella cardiopatia ipertensiva (3%). Tale dato assume particolare rilevanza alla luce del fatto che le dimensioni atriali sono risultate nettamente superiori nei pazienti con amiloidosi AL cardiaca. In conclusione, nell'amiloidosi cardiaca AL la prevalenza di fibrillazione atriale è inferiore a quanto atteso in base all'entità della dilatazione atriale ed al confronto con altri pazienti affetti da insufficienza cardiaca diastolica.

Atrial fibrillation and cardiac amyloidosis: an intriguing combination

Primary systemic (AL) amyloidosis is a clonal plasma cell disorder in which the N-terminal fragments of monoclonal light chains form fibrils that accumulate in various organs, ultimately leading to organ dysfunction and death, that is very frequently caused associated with cardiac involvement. Since cardiac amyloidosis is characterized by severe left ventricular diastolic dysfunction, an impact on atrial structure and function is expected. This may lead to atrial dilatation and dysfunction, as well as to supraventricular arrhythmias, eventually causing atrial fibrillation (AF), with all the well-known sequelae on cardiac pump function and on the risk of thromboembolism. In literature the estimated prevalence of atrial fibrillation ranges from 10% to 15%, that is somewhat lower than expected, when considering the extent of diastolic

dysfunction (and of the consequent left atrial enlargement). Since little is known this aspect of cardiac AL amyloidosis, aim of the present study was to analyze the prevalence of atrial fibrillation in this clinical setting, in comparison with similar cardiac phenotypes of diastolic heart failure, namely hypertensive heart disease, heart failure and hypertrophic cardiomyopathy. Left atrial anteroposterior diameter was used as estimate of atrial size. We enrolled 161 consecutive never-treated subjects, in whom a first diagnosis of primary AL amyloidosis was concluded between 2008 and 2009. None of the AL patients without cardiac involvement showed AF. Despite higher left atrial diameters and volumes, only 14 patients presented with atrial fibrillation, with a prevalence (8.7%) that was lower than in other forms of diastolic heart failure (ranging from 13 to 19%) with the exception of hypertensive heart disease (3%). Moreover, left atrial enlargement was more evident in cardiac AL than in the other populations, and the presence of AF in cardiac AL patients was significantly associated with left atrial diameter, area and volume ($p < 0.05$ for all comparisons). Therefore, in cardiac amyloidosis, AF prevalence is lower than expected when considering the extent of diastolic dysfunction (and of the consequent left atrial enlargement) and the comparison with other patients with diastolic heart failure. Amyloid deposit may be playing a major role in determining such a low prevalence. Further studies are needed to investigate these aspects.

Introduzione

L'amiloidosi primaria sistemica (AL) è un disordine di un clone plasmacellulare con deposito di catene leggere amiloidogeniche a livello di vari organi. Il deposito a livello cardiaco è quello che determina in maniera precipua la prognosi e le scelte terapeutiche [1-3]. Caratteristico di tale interessamento d'organo è un quadro di cardiopatia restrittiva con marcata disfunzione diastolica delle cavità ventricolari, conseguente ripercussione sulla struttura e sulla funzione atriale, con dilatazione e quindi possibile insorgenza di aritmie sopraventricolari; tra queste la più temibile è la fibrillazione atriale, a causa del rischio tromboembolico ad esso connessa e alla necessità dunque di impostare una profilassi anticoagulante di non facile gestione domiciliare. Il ruolo della disfunzione diastolica delle cavità ventricolari e della conseguente dilatazione atriale come cofattori nell'insorgenza della fibrillazione atriale è già da tempo stato stabilito [4], ma i dati riportati in letteratura riguardo alla prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL non sembrerebbero essere in linea con quanto attendibile dalla dilatazione delle camere atriali e dal grado di disfunzione diastolica riscontrabili ecograficamente.

Scopo del lavoro

In questo studio ci siamo proposti di indagare il rapporto esistente tra dimensioni atriali e insorgenza di fibrillazione atriale nella popolazione di pazienti affetti da amiloidosi cardiaca, confrontando i nostri dati con quelli presenti in letteratura riguardo a popolazioni di cardiopatici a fenotipo assimilabile.

Materiali e metodi

Nel presente studio è stata presa in esame una popolazione di 161 pazienti con prima diagnosi di amiloidosi sistemica di tipo AL afferiti al Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia, nel periodo compreso tra Gennaio 2008 e Dicembre 2009. Nessun paziente era stato precedentemente trattato per l'amiloidosi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica

con misurazione dei principali parametri antropometrici (altezza, peso e superficie corporea), necessari per la successiva normalizzazione dei parametri ecocardiografici di struttura e funzione miocardica. Sono stati misurati i valori di pressione arteriosa a riposo ed è stato effettuato un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. La diagnosi di fibrillazione atriale è stata posta riferendosi alle recenti Linee Guida internazionali 2010 (assenza di onde P visibili, assenza di onde di flutter, attività atriale assente oppure caotica, intervallo R-R irregolare) [5]. I pazienti sono stati sottoposti a esame ecocardiografico, eseguito tramite ecocardiografo Siemens Sequoia con il paziente in posizione supina ed in decubito laterale sinistro, nelle classiche proiezioni parasternale, apicale e sottocostale, seguendo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography [6]. Gli spessori diastolici del setto interventricolare (IVSd) e della parete posteriore (PWd) del ventricolo sinistro ed i diametri diastolico (EDD) e sistolico (ESD) del ventricolo sinistro sono stati misurati mediante scansione M-Mode sotto guida bidimensionale in proiezione asse lungo parasternale [7], ed è stata calcolata la massa del ventricolo sinistro indicizzata per la superficie corporea [8-10]. È stato inoltre calcolato lo spessore di parete relativo (RWT) come: $RWT=(IVSd+PPd)/EDD$. È stato quindi calcolato il diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro in modalità M-Mode, in proiezione parasternale asse lungo. Infine sono stati calcolati i volumi endocavitari degli atri e del ventricolo sinistro (EDV ed ESV, rispettivamente in telediastole ed in telesistole), secondo la regola di Simpson modificata.

Le popolazioni con cardiopatie a fenotipo assimilabile prese in considerazione dalla letteratura sono state:

1. pazienti con insufficienza cardiaca e soggetti di controllo del Cardiovascular Health Study [11];
2. pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica arruolati nel Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica [12];
3. pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra secondaria ad ipertensione arteriosa del Life Study [13].

Tali popolazioni sono state confrontate con quella dei pazienti con amiloidosi mediante t test di Student. Tra i vari parametri considerati e di seguito tabulati, particolare rilievo è stato dato alla comparazione tra le dimensioni atriali, data l'importante relazione con la prevalenza di fibrillazione atriale.

Risultati

Le caratteristiche generali e i parametri ecocardiografici principali delle popolazioni prese in considerazione nello studio sono riassunte nella tabella 1. Rispetto ai pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, l'età media è risultata significativamente maggiore nelle coorti del Cardiovascular Health Study, e minore nel Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica ($p<0.0001$ per entrambi i confronti). Da ultimo, lo studio LIFE ha arruolato pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra mediamente più anziani di quelli con cardiopatia amiloidotica arruolati nel presente studio. All'ecocardiografia si osserva nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL un notevole aumento degli spessori di parete associato ad una riduzione del diametro e del volume diastolico ventricolare, con una geometria di camera marcatamente concentrica. Parallelamente è stata osservata una marcata dilatazione delle camere atriali, con aumento del diametro antero-posteriore, del volume, del volume indicizzato e dell'area dell'atrio sinistro (Tabella 1). Il riscontro di fibrillazione atriale è risultato significativamente correlato a tale modificazione delle dimensioni atriali. Come mostrato in tabella 2, diametri, aree e volumi atriali sono risultati significativamente aumentati nei pazienti in fibrillazione atriale rispetto a quella in ritmo sinusale. Il grado di dilatazione atriale sinistra osservato nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL è risultato nettamente maggiore rispetto a quanto riscontrato in tutti e tre i sottogruppi di pazienti con insufficienza cardiaca del Cardiovascular Health Study e degli ipertesi con

ipertrofia ventricolare sinistra, e del tutto sovrapponibile ai pazienti arruolati nel Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica (Tabella 2). Per quanto riguarda la prevalenza di fibrillazione atriale, essa è risultata pari all'8.7% nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL (14 casi su 161 pazienti). Tale dato è risultato pari a circa la metà di quello osservato nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sistolica/diastolica e in quelli affetti da cardiomiopatia ipertrofica (rispettivamente pari al 15.7%, al 16.9% ed al 17%). Come atteso, la popolazione generale, ossia il gruppo di controllo del Cardiovascular Health Study, ha presentato una prevalenza nettamente inferiore. Sorprendentemente infine, la popolazione di ipertesi presenta una prevalenza inferiore a quella della popolazione oggetto del nostro studio.

Discussione

Il risultato principale, dello studio è rappresentato dalla prevalenza di fibrillazione atriale riscontrata nella nostra popolazione di pazienti con amiloidosi cardiaca AL, risultata pari all'8.7 %, ossia inferiore rispetto a quanto atteso per il grado di dilatazione atriale e di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Tale prevalenza è risultata nettamente inferiore rispetto a quanto osservato in letteratura nei pazienti con insufficienza cardiaca cardiaca arruolati nel Cardiovascular Health Study oppure in quelli del Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica. Confrontando innanzitutto tale dato di prevalenza con quelli riportati in letteratura in precedenza a proposito di amiloidosi cardiaca AL, si può rilevare come esso sia comunque in linea con il 12% dello studio pubblicato nel 2009 da Rapezzi et al. [14] (in uno studio multicentrico in cui era coinvolto anche il nostro centro) , nonché con il 10-15% descritto da Falk nella sua review sull'amiloidosi cardiaca del 2010 [2]. Tale dato di prevalenza nella popolazione del presente studio (8.7%) appare nettamente inferiore rispetto a quanto riportato nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica (15.7%) oppure diastolica (16.9%) del Cardiovascular Health Study [11], come pure dei pazienti arruolati nel Registro Italiano della Cardiomiopatia Ipertrofica (17%) [12]. Come atteso, la prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL è risultata superiore a quanto osservato nei pazienti di controllo del Cardiovascular Health Study [11], ossia di soggetti non cardiopatici, che peraltro hanno presentato una prevalenza sovrapponibile a quella dei pazienti ipertesi arruolati nel LIFE Study [13]. Occorre in proposito prendere in considerazione due fattori che come noto contribuiscono a favorire la comparsa di fibrillazione atriale: l'età e le dimensioni atriali. Per quanto riguarda l'età, è interessante notare come se da un lato i pazienti del Cardiovascular Health Study [11] avevano un'età media superiore (dato che in parte può spiegare una maggiore prevalenza di fibrillazione atriale), dall'altro i pazienti arruolati nel Registro Italiano di Cardiomiopatia Ipertrofica [12] erano mediamente più giovani di quelli con amiloidosi cardiaca AL. Ciononostante in entrambe le casistiche la prevalenza di fibrillazione atriale è risultata circa doppia rispetto a quella del presente studio. Per quanto riguarda la relazione tra fibrillazione atriale e dimensioni atriali, sebbene fosse stata considerata quantomeno controversa da letteratura di fine anni '80 nonché da Aboaf e Wolf ormai 15 anni fa [15], è stata poi indagata ulteriormente nel tempo arrivando ad essere confermata in vari studi [16]. In particolare il rapporto tra diametro antero-posteriore misurato dell'atrio sinistro mediante ecocardiografia M-Mode e rischio di nuova insorgenza di fibrillazione atriale è stato dimostrato dai dati prospettici di studi di popolazione di ampie dimensioni [17]. Ad esempio, nello studio Framingham un aumento incrementale di 5 mm rispetto alle dimensioni basali durante un intervallo di follow up medio di 7.2 anni era associato ad un rischio maggiore del 39% di sviluppare tale aritmia [18]. Nel Cardiovascular Health Study [11], pazienti in ritmo sinusale con un diametro maggiore di 5 cm avevano un rischio relativo di sviluppare fibrillazione atriale aumentato di 4 volte rispetto a quelli con diametro inferiore ai 3 cm. Recentemente tale correlazione è stata riportata anche a proposito della cardiomiopatia ipertrofica [19], ponendo però

l'accento sul volume dell'atrio sinistro, individuato come altro parametro fondamentale non solo in termini di possibile insorgenza di fibrillazione atriale, ma anche come possibile fattore prognostico [20]. Nella popolazione del presente studio, il diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro è risultato significativamente aumentato rispetto alle altre coorti di confronto, fatta eccezione per quella dei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, a dispetto di una prevalenza nettamente inferiore di fibrillazione atriale. Al contrario, le dimensioni atriali sono risultate inferiori sia nei pazienti ipertesi dello studio LIFE che nei soggetti di controllo del Cardiovascular Health Study [11], che hanno presentato una prevalenza di fibrillazione atriale inferiore a quella osservata nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL. Appare particolarmente importante sottolineare come i pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica abbiano presentato una prevalenza di fibrillazione atriale doppia rispetto ai pazienti amiloidotici, a parità di dimensioni atriali e nonostante un'età media nettamente inferiore. (47 ± 17 vs 65 ± 9 anni).

Riassumendo, è evidente come la popolazione dei pazienti affetti da amiloidosi non sia allineabile alla letteratura in quanto a prevalenza di fibrillazione atriale. In particolare, dal confronto con le altre popolazioni è emerso come le dimensioni atriali e le caratteristiche demografiche di questa popolazione suggeriscano una prevalenza nettamente superiore a quella da noi riscontrata. Dal punto di vista elettrofisiologico si potrebbe pensare che il deposito di amiloide eserciti un effetto protettivo nei confronti dell'atrio, riducendo l'insorgenza di fibrillazione atriale. Questo deposito potrebbe impedire, in modo diretto o indiretto per la citotossicità conseguente, la formazione dei microcircuiti di rientro che, in ultima analisi, sono una possibile origine dell'aritmia sin qui discussa. Ulteriori indagini di laboratorio sono necessarie per verificare questa ipotesi.

Conclusioni

Nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca la prevalenza di FA è minore di quanto atteso, soprattutto in considerazione del grado di disfunzione diastolica e della conseguente alterazione della dimensione atriale sinistra da noi ecograficamente riscontrate. In particolare è da mettere in risalto che la relazione tra fibrillazione atriale e parametri ecocardiografici strutturali e funzionali è diversa da quanto osservato nelle altre cardiopatie, in quanto i nostri pazienti hanno dimensioni atriali sensibilmente maggiori ma una minore prevalenza di FA. Questi dati potrebbero essere spiegati da un meccanismo di aumento dell'impedenza elettrica cardiaca da parte del deposito di amiloide, che eserciterebbe un effetto protettivo nei confronti di insorgenza di microcircuiti di rientro all'origine dell'FA.

Tabelle e figure

Tabella 1. Parametri morfostrutturali dell'atrio sinistro nella popolazione di pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL suddivisi in base alla presenza oppure assenza di fibrillazione atriale (valori medi±deviazione standard).

	Pazienti con amiloidosi cardiaca senza FA (n=147)	Pazienti con amiloidosi cardiaca e presenza di FA (n=14)	P value
Diametro antero-posteriore atrio sinistro (mm)	44.2±7.6	51.3±7.1	p<0.001
Volume dell'atrio sinistro (ml)	68±29	85±32	p<0.001
Area dell'atrio sinistro (cm²)	21.6±5.9	24.5±6.6	p<0.001
Volume indicizzato dell'atrio sinistro (ml/m²)	40.7±16.8	52.5±17.0	p<0.001

Tabella 2. Caratteristiche generali e principali dati ecocardiografici delle popolazioni oggetto di studio (valori medi±deviazione standard).

	Amiloidosi Cardiaca AL	Insufficienza cardiaca (Cardiovascular Health Study)			Cardio-miopia ipertrofica (Registro Italiano)	Ipertensione (Studio LIFE)
	<i>n=161</i>	<i>controlli (n=193)</i>	<i>sistolica (n=84)</i>	<i>diastolica (n=90)</i>	<i>(n=1491)</i>	<i>(n=429)</i>
Età (anni)	65±9	78±5	78±6	79±6	47±17	67±7
LVMI (g/m²)	173±32	nd	nd	nd	nd	124±26
Diametro antero-posteriore atrio sinistro (mm)	45±8	33±1	39±1	38±1	43±9	40±6
Volume atrio sinistro (ml)	70±29	32±1	48±2	46±2	nd	nd
Volume indicizzato atrio sinistro (ml/m²)	42±17	nd	nd	nd	nd	nd
Area atrio sinistro (cm²)	22±6	10±1	15±1	15±1	nd	nd
Prevalenza di FA (%)	6.7%	4.8%	15.7%	16.9%	17%	3%

Bibliografia

1. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998;91:141-157.
2. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:347-361.
3. Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2006;136:715-720.
4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
5. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.

6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
7. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
9. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972;45:602-611.
10. Lutas EM, Devereux RB, Reis G et al. Increased cardiac performance in mild essential hypertension. Left ventricular mechanics. *Hypertension* 1985;7:979-988.
11. Gottdiener JS, Kitzman Dw, Aurigemma GP et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-89.
12. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960-965.
13. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002;39:739-743.
14. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-1212.
15. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996;156:362-367.
16. Psaty BM, Kuller LH, Kronmal RA et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
17. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-2363.
18. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-730.
19. Tani T. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644-648.
20. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-1023.