

AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA NELLA STENOSI AORTICA: IMPLICAZIONI CLINICHE E TERAPEUTICHE

G. Fabbri*, M. Serenelli*, A. Cantone*, F. Sanguettoli*, C. Rapezzi*[°]

* Centro Cardiologico, Università degli Studi di Ferrara.

[°] Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, Cotignola-RA.

Abstract

Circa un paziente anziano su sette con Stenosi Aortica calcifica severa (AS) ha anche una Cardiomiopatia Amiloidotica ATTR (AC-TTR). Le ragioni di questa così stretta associazione non sono completamente note, ma le due entità non sono solo correlate dalla comune epidemiologia. È possibile ipotizzare ad esempio che un'infiltrazione amiloidotica della valvola aortica, anche parziale, possa fungere da trigger per lo sviluppo di danno endoteliale e successiva calcificazione. Un'altra ipotesi è che l'aumentato strain miocardico indotto dalla AS possa favorire localmente il processo di amiloidogenesi e di infiltrazione tissutale. In un paziente con AS, la coesistenza di AC-TTR può essere sospettata mediante attenta analisi dell'ecocardiogramma e dell'ECG, soprattutto se coesiste una storia clinica di sindrome del tunnel carpale.

La scintigrafia con tracciante osseo consente una diagnosi di certezza. Recentemente, diversi studi hanno valutato le implicazioni prognostiche della coesistenza delle due entità nei candidati a sostituzione valvolare aortica percutanea, mostrando come l'amiloidosi non impatterebbe significativamente sui risultati della procedura, ma si assocerebbe unicamente ad un maggior rischio di scompenso cardiaco a distanza. Nei pazienti con AS associata a AC-TTR, la sostituzione valvolare non dovrebbe essere esclusa in presenza delle usuali indicazioni clinico-emodinamiche.

La relazione tra Amiloidosi Cardiaca da TransTiRetina (AC-TTR) e la Stenosi valvolare Aortica (AS) sta acquisendo progressivo interesse nella cardiologia contemporanea alla luce da un lato dell'incremento nelle diagnosi di AC-TTR legato all'uso della scintigrafia con tracciante osseo, dall'altro della diffusione del trattamento percutaneo della AS severa, la sostituzione Valvola-

re Aortica Transcatetere (TAVR). Recentemente, diversi studi hanno valutato le implicazioni prognostiche della coesistenza di AC-TTR e AS severa nei candidati a TAVR, mostrando come l'amiloidosi non impatterebbe significativamente sulla sopravvivenza dei pazienti con AS severa, e soprattutto come l'intervento di TAVR migliorerebbe l'outcome nei pazienti in cui coesistono le due patologie ^{1,2}. Anche se la letteratura ci aiuta a chiarire alcuni aspetti dell'argomento, lascia necessariamente aperta una serie di interrogativi.

Quanto è realmente frequente l'associazione tra AS e AC-ATTR?

Nei primi studi volti ad investigare tale connubio, la copresenza di AS e AC-TTR non è stata ricercata sistematicamente, bensì (mediante scintigrafia ossea) solo in pazienti con "red flags" cliniche ed ecocardiografiche suggestive di AC-TTR. Ciò ha portato ad una iniziale sovrastima della prevalenza. Considerando solo gli studi prospettici che hanno attuato una ricerca sistematica di AC-TTR e AS, la prevalenza della Cardiomiopatia Amiloidotica (AC) varia tra il 4% e il 16% (tab. I) ^{1,3-7}.

In generale, la prevalenza di AC-TTR tra i pazienti con AS è principalmente influenzata dall'età dei pazienti, dai criteri con i quali sono stati avviati nel processo diagnostico per la ricerca di AC-TTR e dalle modalità con cui è stata fatta la diagnosi. Ad esempio, la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) ha una sensibilità inferiore rispetto alla scintigrafia nel rilevare l'AC-TTR. Le prevalenze più basse (circa del 4%) sono state rilevate in pazienti cardiocirurgici sottoposti a sostituzione della Valvola Aortica (AVR), in cui la diagnosi è stata fatta sistematicamente mediante biopsia durante l'intervento ⁷. Nella grande maggioranza dei casi riportati, l'eziologia dell'AC era ATTR wild-type (AC-ATTRwt), con un contributo epidemiologico minimo (meno del 5%) da parte della forma AL.

È interessante osservare l'associazione di AC e AS anche dal "punto di vista" dell'amiloidosi (e non della stenosi aortica). In una coorte di 1.240 pazienti consecutivi con AC-TTR seguiti presso il National Amiloidosis Center (NAC) di Londra (la più grande casistica su questo argomento), solo l'1.8% dei pazienti presentava AS severa all'ecocardiografia ⁸. In una coorte più piccola, di 171 pazienti con AC, Sperry et al. descrivono una prevalenza più elevata (15.7%) ⁹. I pazienti in cui erano associate le due patologie erano più spesso anziani, anemici e con un diametro telediastolico ventricolare sinistro più elevato. In questa analisi, la mortalità era la stessa indipendentemente dal trattamento della AS severa, suggerendo che la AC-TTR-CA abbia un impatto sulla mortalità a medio termine maggiore rispetto agli effetti emodinamici della AS.

Qual è il meccanismo alla base dell'associazione fra le due patologie?

La domanda se la AC sia causa o conseguenza della AS, oppure se siano semplicemente due entità "correlate epidemiologicamente" non ha ancora trovato risposta. Le ipotesi sono in linea di massima tre:

- 1) l'associazione potrebbe essere attribuibile al fatto che la prevalenza di entrambe le patologie aumenta con l'età finendo così per "invadere" uno stesso substrato epidemiologico della popolazione;

Tabella 1 - Principali casistiche di stenosi valvolare aortica severa trattata con TAVR o sostituzione valvolare chirurgica che confrontano pazienti con o senza amiloidosi cardiaca associata.

Autore Rivista, anno Diagnosi Tipologia dello studio	Rosenblum H EHJ 2000 Scintigrafia		Scully PR EJHF 2020 Scintigrafia		Nitsche C EHJ 2020 Diagnostica non invasiva Prospettico, screening per TAVR	
	Prospettico, screening per TAVR		Prospettico, screening per TAVR		Prospettico, screening per TAVR	
	AS+CA	AS	AS+CA	AS	AS+CA	AS
STS Score	7.0 ± 4.6	6.5 ± 3.5	NA	NA	4.7 (3.5-5.7)	3.5 (2.5-5.1)
N° di pz	27 (13%)	177 (87%)	26 (13%)	174 (87%)	16 (8.4%)	175 (91.6%)
Età (anni)	86 ± 5	82 ± 10	88 ± 5	88 ± 5	84.0 (81.0-89.0)	82.0 (77.0-85.2)
Maschi (%)	90	63	62	48	62.5	48.3
AVA (cm ²)	0.80 ± 0.15	0.76 ± 0.23	0.74 ± 0.23	0.73 ± 0.22	NA	NA
LF-LG (% pz)	7	14	12	9	12.5	9.2
LF-LG Paradoxical (% pts)	30	12	19	15	43.8	15.5
IVS (cm)	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.3 ± 1.1	1.5 (1.3-2)	1.5 (1.4-1.7)
PW (cm)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2	NA	NA
LV mass (g/m ²)	136 ± 47	106 ± 31	136 ± 36	118 ± 38	159.0 (132.0-185.5)	135.0 (111.8-162.3)
LVEF (%)	48 ± 17	55 ± 15	54 ± 14	54 ± 11	62.0 (44.0 - 70.0)	62.0 (54.0 - 70.0)
SV (ml/m ²)	31 ± 11	35 ± 10	34 ± 10	38 ± 11	27.4 (22.3 - 33.7)	46.6 (29.0 - 63.7)
MCF (%)	25 ± 11	37 ± 15	20.3 ± 8.8	23.8 ± 8.8	15.1 (9.75 - 19.1)	21.9 (17.1 - 27.2)
S' (cm/sec)	4.5 ± 1.4	6.3 ± 1.6	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	NA	NA
MV dec time (ms)	196 ± 73	247 ± 83	241 ± 88	237 ± 86	NA	NA
RBBB (% pz)	39	17	26	13	18.8	11.3
hsTnT (ng/L)	0.12 (TnI) (0.08 - 0.35)	0.02 (TnI) (0.01 - 0.10)	41 (25-84)	21 (14 - 34)	47 (24 - 72)	28 (20 - 49)
NT-proBNP (ng/L)	NA	NA	3.702 (1.286-5.626)	1.254 (598-2.769)	3.634 (1.241-6.323)	1.839 (727-5.664)
N° di pz trattati	27	177	16	133	15	170
Mediana della durata del follow-up (mesi)	25 (14-37)	19 (10-27)			Media	15.3 ± 7.9
Mortalità totale (%)	34	31	23	21	19	17
Ospedalizzazioni per HF	0.32 (N/ind. anno)	0.114 (N/ind. anno)	NA	NA	12.5%	11.4%

Tabella I (continua) - Principali casistiche di stenosi valvolare aortica severa trattata con TAVR o sostituzione valvolare chirurgica che confrontano pazienti con o senza amiloidosi cardiaca associata.

Autore Rivista, anno Diagnosi Tipologia dello studio	Castano A EHJ 2017		Treibel TA Circ CV Img 2016		Nitsche C* JACC 2021	
	Scintigrafia		Biopsia intraoperatoria		Scintigrafia	
	Prospettico, screening per TAVR		Prospettico, indicazione ad AVR		Prospettico, screening per TAVR	
	AS+CA	AS	AS+CA	AS	AS+CA	AS
STS Score	NA	NA	NA	1.9 ± 1.4	NA	NA
N° di pz	24 (16%)	127 (84%)	6 (4%)	112 (96%)	32 (8%)	359 (92%)
Età (anni)	86.3 ± 5.7	83.3 ± 6.3	75 (69 - 85)	75 ± 6	86.6 (84.1-91.8)	83.6 (72.3-87.6)
Maschi (%)	91.7	63	66	58	65.6	48.2
AVA (cm²)	0.80 ± 0.16	0.77 ± 0.19	0.41 ± 0.17	0.41 ± 0.17	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-0.8)
LF-LG (% pz)	28.2	10.6	NA	NA	28.1	16.4
LF-LG Paradoxical (% pts)	8.3	7.3	NA	NA	28.1	16.4
IVS (cm)	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	17.6 ± 2.3	NA	16.0 (14.0-19.0)	14.0 (12.0-16.0)
PW (cm)	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.2	NA	NA	NA	NA
LV mass (g/m²)	129.8 ± 43.6	97.9 ± 25.4	121 ± 20	85 ± 24	150 (119-177)	127 (101-151)
LVEF (%)	47.6 ± 17.6	56.1 ± 14.1	67 ± 5	69 ± 15	51.0 (42.0-64.0)	58.0 (44.0-64.0)
SV (ml/m²)	29.9 ± 10.5	35.7 ± 9.6	NA	NA	35.8 (27.4-44.0)	40.1 (31.4 -48.0)
MCF (%)	26.4 ± 10.1	41.0 ± 15.5	43 ± 12	53 ± 16	24.5 (20.6-29.3)	33.6 (25.4-45.1)
S' (cm/sec)	4.0 ± 1.1	6.6 ± 1.5	NA	NA	NA	NA
MV dec time (ms)	176 (144 - 198)	257 (209 - 313)	NA	240 ± 79	196 (158-246)	217 (166-281)
RB88 (% pz)	37.5	15.8	NA	NA	18.8	8.7
hsTnT (ng/L)	0.18 (0.06-0.33)	0.06 (0.05-0.08)	NA	NA	49 (33-87)	24 (15-39)
NT-proBNP (ng/L)	522 (302-1.023)	275 (124-722)	306 (51 - 510)	186 (5-1307)	4.855 (1.412-7.494)	1.606 (640-3.843)
N° di pz trattati	0	0	6	112	72.7%	85.0%
Mediana della durata del follow-up (mesi)	NA	NA	24.3 (0.5 - 56)			23.3 ± 9.7
Mortalità totale (%)	NA	NA	50	7.5	19.6	13.7
Ospedalizzazioni per HF	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*La popolazione di questo studio è parzialmente composta da pazienti facenti parte di altri studi mostrati in questa tabella.

Legenda: AS: Stenosi Aortica; AV: Valvola Aortica; AVR: Sostituzione Valvolare Aortica; CA: Cardiomiopatia Amiloidotica; HF: Scompenso Cardiaco; hsTnT: troponina T ad elevata sensibilità; NS: Setto InterVentricolare; LF: Low Flow; LG: Low Gradient; LV: Ventricolo Sinistro; LVEF: Frazione di Eiezione del Ventricolo Sinistro; MCF: Myocardial Contraction Fraction; MV: Valvola Mitrale; NT-proBNP, precursore N-terminale del natriuretico atriale; NA: non disponibile; PW: Parete Posteriore; STS: Society of Thoracic Surgeons; SV: Stroke Volume; TAVR: Sostituzione Valvolare Aortica Transcatetere.

- 2) l'amiloidosi potrebbe essere la causa comune sia della cardiomiopatia che della AS;
- 3) la cardiomiopatia potrebbe essere la conseguenza della AS.

La prima ipotesi è ragionevole ed è in parte supportata da dati epidemiologici che mostrano un progressivo incremento nella prevalenza tanto della AS quanto della AC-TTR con l'avanzare dell'età, con un picco dopo i 75-80 anni. La AS severa infatti, colpisce più del 3% della popolazione sopra i 75 anni, con delle caratteristiche ecografiche simili a quelle della AC-TTR ¹⁰.

I dati sulla prevalenza della AC-TTR nella popolazione generale sono meno certi: approssimativamente il 25% delle persone sopra gli 85 anni ha presenza di TTR amiloide all'interno del proprio cuore, come è stato dimostrato da alcuni studi autoptici, ma non necessariamente questi depositi costituiscono una cardiomiopatia vera e propria ¹¹. Alcuni studi hanno stimato la presenza di captazione miocardica alla scintigrafia con tracciante osseo (eseguita per ragioni non cardiache), riportando valori che oscillano fra il 2% ed il 14% negli individui di sesso maschile sopra gli 85 anni ^{11,12}; la prevalenza stimata per la popolazione Europea standard con età maggiore di 75 anni è 4.15% nei maschi e 1.03% nelle femmine ¹³. Questi valori di prevalenza sono più bassi rispetto all'8-16% riportato nelle casistiche precedentemente commentate. In particolare, un recente registro multicentrico internazionale di 408 pazienti con AS tutti studiati a mezzo scintigrafia con tracciante osseo riporta una prevalenza complessiva di AC dell'11.8%, con circa 1/3 dei pazienti classificati come score Perugini 1 e i restanti due terzi come Perugini score 2 o 3 ². Pertanto, una spiegazione puramente "epidemiologica" non risulta pienamente convincente. L'ipotesi che l'amiloidosi sistemica abbia un ruolo patogenetico nella AS rimane possibile ma a tutt'oggi speculativa. Poiché nei casi di cardiomiopatia amiloidotica conclamata anche le valvole cardiache, in particolare la mitrale, appaiono spesso "infiltrate" all'ecocardiogramma è possibile ipotizzare che un interessamento valvolare aortico, anche parziale, possa fungere da trigger per lo sviluppo di danno endoteliale e successiva calcificazione. Kristen et al. hanno analizzato 100 campioni provenienti da valvole aortiche stenotiche rimosse chirurgicamente, trovando depositi di amiloide in 74 casi ¹⁴. In ogni caso, all'esame immunoistochimico, nessuna delle più comuni proteine che formano solitamente i depositi di amiloide è stata identificata e la deposizione di amiloide sembrava essere secondaria ad una condizione di atero-infiammazione e di elevato shear-stress emodinamico.

D'altra parte, come terza ipotesi, la stenosi aortica degenerativa potrebbe essere in grado sia di aggravare che di accelerare la progressione della cardiopatia amiloidotica. L'aumentato stress tangenziale di parete e il maggiore strain miocardico, caratteristiche tipiche della AS, potrebbero agire come causa meccanica favorendo localmente il processo di amiloidogenesi e di infiltrazione tissutale (ipotesi meccanico-enzimatica) ^{2,15,16}.

Chi sono i pazienti con AS ad alta probabilità di associazione con la AC-TTR e come identificarli?

La AS e la AC-TTR hanno caratteristiche ecocardiografiche simili, e ciò, paradossalmente, rende più complesso individuare i pazienti affetti da entrambe le patologie. Considerando nel loro complesso gli studi pubblicati (tab. I),

si delinea in effetti un profilo ecocardiografico comune. Questo “fenotipo” comprende: un pattern di AS low-flow low-gradient, una ridotta Frazione di Eiezione (EF) e Contrazione Frazionale Miocardica (CFM) del ventricolo sinistro, una ridotta funzione longitudinale sistolica (ridotto S'), un pattern di flusso trans-mitralico di tipo restrittivo, un minore Stroke Volume (SV) ed una peggiore funzione diastolica ventricolare sinistra. In aggiunta, altre caratteristiche non ecocardiografiche, aiutano ad identificare il suddetto profilo, come ad esempio un basso rapporto fra i voltaggi del QRS all'ECG e la massa ventricolare sinistra, un'età più avanzata, il reperto anamnestico di sindrome del tunnel carpale bilaterale, un livello di biomarkers più elevato (NT-pro BNP e troponina ad alta sensibilità I/T).

Alla ricerca di una diagnosi non invasiva, o comunque di un alto grado di sospetto diagnostico utile a orientare gli esami successivi, Nitsche et al. hanno proposto uno score (RAISE score) che potesse aiutare il clinico nell'identificare i soggetti affetti da entrambe le patologie. Questo score prende in considerazione cinque elementi principali dando un peso diverso a ciascuno di essi: 1) sindrome del tunnel carpale (3 punti); 2) disturbi di conduzione elettrica intraventricolare (2 punti per il blocco di branca destra, 1 punto per i bassi voltaggi periferici o un indice di Sokolow-Lyon <1.9 mV); 3) rimodellamento miocardico di tipo restrittivo (1 punto per l'ipertrofia settale >18 mm, 1 punto per l'alterato rapporto E/A); 4) substrato di danno miocardico cronico (1 punto per TnT HS >20 ng/L); 5) 1 punto per l'età >85 anni ².

In questo studio multicentrico ed internazionale condotto su soggetti inseriti in un percorso TAVR, questo score è stato in prima istanza definito nella coorte austriaca, e poi validato nella coorte londinese. Punteggi ≥ 2 e ≥ 3 hanno dimostrato una buona capacità nell'individuare i soggetti con AC-TTR e AS, rispettivamente con una sensibilità tra il 93.6% e 72.3% e una specificità tra il 52.1%-83.6%.

Più recentemente, Pibarot et al, hanno fatto notare come probabilmente questo RAISE score possa essere migliorato ulteriormente aggiungendo o sostituendo alcuni elementi come l'ipertrofia biventricolare, un TAPSE <1.4 cm e un S' dell'anulus tricuspidalico <6 cm/s; quest'ultimo elemento, infatti, è risultato il più accurato predittore di AC-TTR con una sensibilità del 100% in un precedente studio ^{4,15}.

Va positivamente annotato come gli score proposti non siano stati delineati usando metodi sofisticati o invasivi, ma usando esami che rientrano nella routine clinica standard, interpretati con un “occhio clinico” allenato nella ricerca dell'amiloidosi. Una corretta valutazione di queste caratteristiche fenotipiche può orientare il clinico verso la richiesta di una scintigrafia ossea e nella ricerca di proteine monoclonali con l'intento di definire la diagnosi di AC.

È stato recentemente riportato come la Tomografia Computerizzata (CT) con mezzo di contrasto sia in grado di fornire una stima quantitativa del volume extracellulare miocardico ¹⁷. Siccome la CT è parte integrante del percorso preoperatorio prima dell'esecuzione della TAVR, questo esame può fornire una interessante “red flag” e potrebbe dunque, essere effettuato routinariamente, utilizzando però la CT con mezzo di contrasto.

È interessante notare come due reperti considerati frequenti e specifici di AC siano molto meno frequenti e perdano di specificità quando coesiste la AS: l'alta prevalenza del genere maschile e il “risparmio apicale” nell'altera-

zione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro. Non vi è ancora una spiegazione del perché i pazienti con doppia patologia abbiano una maggior prevalenza del sesso femminile rispetto alla AC-TTR isolata; d'altra parte questa distribuzione epidemiologica è stata descritta anche per quei pazienti con scompenso cardiaco con EF preservata (HFpEF) e AC. Per quanto riguarda la mancanza del "risparmio apicale", probabilmente l'aumentato stress parietale e il maggior post carico indotti dalla AS fanno sì che l'apice venga meno protetto dalla deposizione di sostanza amiloide oppure venga in ogni caso più sollecitato meccanicamente.

La coesistenza di AC-TTR ha conseguenze sui risultati della sostituzione valvolare aortica?

Il dubbio che la coesistenza di stenosi aortica e cardiomiopatia amiloidotica possa influenzare negativamente i risultati di TAVR o interventi di sostituzione valvolare aortica sorge da resoconti aneddotici e da piccoli studi descrittivi che non possono rappresentare "evidenza". Sarebbe necessario teoricamente uno studio prospettico che randomizzi i pazienti con AC-TTR e AS a TAVR versus terapia medica ottimizzata, possibilmente stratificando i pazienti per la gravità della cardiomiopatia. Un trial così disegnato però al momento non è né disponibile né in corso, e risulta inoltre di difficile realizzazione.

Un livello di evidenza inferiore, ma comunque ragionevole, può essere fornito da studi prospettici non randomizzati, che confrontano all'interno dello stesso centro, i risultati di interventi di TAVR su pazienti con AS con o senza AC (tab. I). La AC-ATTR non sembra influenzare la mortalità in nessuno degli studi prospettici con dati di follow-up, nonostante l'età dei pazienti sia frequentemente più elevata, la funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra più compromessa, l'ipertrofia più grave e la forma low-flow low-gradient risulti essere quella più rappresentata.

In tutti questi studi, l'intervallo di confidenza dell'hazard ratio per mortalità per tutte le cause è ampio, suggerendo la possibilità di un sottodimensionamento della numerosità campionaria e quindi di una potenza dello studio insufficiente. Recentemente, Nitsche et al. hanno pubblicato uno studio multicentrico su 408 pazienti (che include anche pazienti di studi precedenti). Tale studio analizza l'outcome dei pazienti sottoposti a TAVR con e senza AC-TTR, con una potenza statistica maggiore ². L'analisi complessiva tende a supportare l'ipotesi dell'assenza di differenze significative nell'outcome post-TAVR.

A sostegno di tale ipotesi vi è anche il confronto tra la mortalità calcolata in questi studi e quella riportata nei trial Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) ¹⁸⁻²⁰. Lo studio PARTNER 1A riporta una mortalità a 1, 2 e 5 anni rispettivamente del 24%, 34% e 68%, mentre lo studio PARTNER 2A riporta un tasso di mortalità globale a 1 e 2 anni rispettivamente del 12% e del 16%. I tassi di sopravvivenza globale negli studi riportati nella Tabella I, si posizionano esattamente a cavallo tra questi valori.

Questi trial inoltre confermano i dati degli studi PARTNER per cui i pazienti con AS severa gestiti con sola terapia medica ottimizzata, con o senza cardiomiopatia amiloidotica, hanno una scarsa sopravvivenza ².

A prescindere dalla mortalità, dall'analisi degli studi pubblicati, appaiono clinicamente rilevanti altre due osservazioni: una maggiore incidenza di insuf-

ficienza cardiaca durante il follow-up a medio termine, e una maggiore frequenza di blocco atrio-ventricolare periprocedurale con necessità di impianto di pacemaker ^{1,21}.

A differenza di quanto accade per la TAVR, i pazienti con AC-TTR e concomitante AS severa sottoposti a intervento di sostituzione di valvola aortica mostrano una mortalità più elevata (tab. I), probabilmente correlata alla simultanea esecuzione di by-pass cardiopolmonare e ai rischi della chirurgia a cuore aperto.

In conclusione, quali sono le implicazioni cliniche della coesistenza di amiloidosi cardiaca e stenosi aortica?

Il corretto riconoscimento dell'associazione ha conseguenze cliniche rilevanti. Lo score proposto da Nitsche et al. consente di riconoscere con una buona sensibilità i pazienti con AC tra quelli sottoposti a screening per sostituzione valvolare aortica, senza sovraccaricare le risorse dei Centri e può essere quindi proposto come schema di ragionamento, se non altro di partenza ². Per quanto riguarda la decisione di procedere o meno a sostituzione valvolare, sebbene le evidenze siano relativamente limitate (non più di 100 pazienti analizzati in studi prospettici non randomizzati), tutte le considerazioni precedenti rendono ragionevole affermare che nei pazienti con AS severa e associata AC-TTR, la sostituzione valvolare non dovrebbe essere esclusa quando clinicamente indicata, e nemmeno ritardata da un work-up diagnostico invasivo (biptico) per il riconoscimento della AC-TTR ².

A parità di altre condizioni, infatti, la coesistenza di AC può orientare la scelta tra le metodiche di sostituzione della valvola aortica verso la procedura di TAVR, anche considerando il fatto che spesso si tratta di pazienti complessivamente più fragili ¹⁵.

I pazienti con associata AC dovranno essere monitorati con particolare attenzione dopo la procedura, data la maggiore probabilità di sviluppare scompenso cardiaco relato all'amiloidosi. Una volta eseguita la TAVR, questi pazienti potrebbero probabilmente beneficiare di una terapia disease-modifying per la cardiomiopatia amiloidotica. Poiché questi pazienti hanno generalmente forme avanzate di AC e non sono ancora stati inclusi in nessuno dei trial di fase 3 ²², è decisamente auspicabile uno studio randomizzato dedicato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, et al.* Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021; 23:250-258
- 2) *Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al.* Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:128-139
- 3) *Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al.* Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovas Imaging* 2016; 9:325-327
- 4) *Scully PR, Treibel TA, Fontana M, et al.* Prevalence of Cardiac Amyloidosis in

- Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:463-464
- 5) Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1852-62
 - 6) Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38:2879-87
 - 7) Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jun 16];9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAG-ING.116.005066>.
 - 8) Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2020; 41:1439-47
 - 9) Sperry BW, Jones BM, Vranian MN, et al. Recognizing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: Impact on Prognosis. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2016; 9:904-906
 - 10) Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic Stenosis in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002-12
 - 11) Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine* 2008; 40:232-239
 - 12) Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-Related Subclinical Amyloidosis With 99mTc-DPD Scintigraphy. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2014; 7:531-532
 - 13) Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J of Cardiol* 2018; 270:192-196
 - 14) Kristen AV, Schnabel PA, Winter B, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves-a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19:228-235
 - 15) Pibarot P, Lancellotti P, Narula J. Concomitant Cardiac Amyloidosis in Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:140-143
 - 16) Mangione PP, Verona G, Corazza A, et al. Plasminogen activation triggers transthyretin amyloidogenesis in vitro. *J of Biological Chemistry* 2018; 293:14192-199
 - 17) Oda S, Takashio S, Nagamatsu S, et al. Myocardial extracellular volume quantification using CT for the identification of occult cardiac amyloidosis in patients with severe aortic stenosis referred for transcatheter aortic valve replacement. *Amyloid* 2019; 26:97-98
 - 18) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20
 - 19) Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1696-1704
 - 20) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011; 364:2187-98
 - 21) Castaño A, Bokhari S, Maurer MS. Could Late Enhancement and Need for Permanent Pacemaker Implantation in Patients Undergoing TAVR Be Explained by Undiagnosed Transthyretin Cardiac Amyloidosis? *J J Am Coll Cardiol* 2015; 65:311-312
 - 22) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007-16