



Valore prognostico della presenza di bassi voltaggi elettrocardiografici nei pazienti affetti da amiloidosi AL

Roberta Mussinelli¹, Francesco Salinaro¹, Michele Boldrini¹, 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 bassi voltaggi elettrocardiografici nei pazienti affetti da amiloidosi AL

L'amiloidosi AL è una patologia sistemica caratterizzata dalla deposizione extracellulare, in diversi tessuti, di catene leggere anomale o frammenti di immunoglobuline sintetizzate da un clone di plasmacellule. Il coinvolgimento cardiaco in corso di amiloidosi è frequente e ne rappresenta la più comune causa di morte. L'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni riflette la natura infiltrativa di questa malattia, presentando bassi voltaggi periferici, pseudonecrosi e frequentemente anomalie della conduzione atrio- ed intra-ventricolare. In particolare, la presenza di bassi voltaggi periferici è stata definita come riscontro di ampiezza dei QRS ≤ 0.5 mV in tutte le derivazioni periferiche.

Scopo principale di questo studio è stato confermare l'importanza dell'ECG, strumento non invasivo, economico e semplice, per la diagnosi di amiloidosi AL cardiaca e sostenerne l'utilità nella valutazione prognostica. A tal proposito sono stati arruolati, al momento della diagnosi, 126 pazienti consecutivi, afferiti al Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, affetti da amiloidosi AL, nei quali sono stati eseguiti ECG ed ecocardiogramma. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della presenza (n=86) o assenza (n=40) di interessamento cardiaco. Secondo lo *staging system* proposto da Dispenzieri è stato possibile individuare 3 gruppi a prognosi differente: STAGE 1 (n=24), STAGE 2 (n=46), STAGE 3 (n=56). La prognosi è stata valutata durante un *follow-up* mediano di 500 giorni.

Quando confrontati con i pazienti senza coinvolgimento cardiaco, i soggetti con amiloidosi AL cardiaca hanno mostrato una maggiore prevalenza di bassi voltaggi periferici (61.6% vs 17.5%, $p < 0.0001$). Lo studio della sopravvivenza mediante analisi di Kaplan-Meier ha dimostrato una mortalità maggiore nei pazienti che presentavano bassi voltaggi periferici all'ECG rispetto ai pazienti senza tale alterazione ($p = 0.0356$). Tale tendenza non è stata confermata analizzando il solo gruppo con coinvolgimento cardiaco ($p = 0.613$). Ciò è probabilmente dovuto al fatto che il coinvolgimento cardiaco in questa malattia è esso stesso il più importante e forte fattore prognostico. La valutazione dei bassi voltaggi elettrocardiografici permette di individuare due sottogruppi a prognosi differente all'interno dello STAGE 2 con sopravvivenza pari al 55% a 18 mesi dalla diagnosi per i pazienti in STAGE 2 con bassi voltaggi e 88% nei pazienti senza bassi voltaggi.

Questi dati, oltre a confermare il valore diagnostico della presenza di bassi voltaggi periferici all'ECG nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, dimostrano il ruolo prognostico di tale parametro come fattore che, unitamente ad altri metodi di stratificazione della popolazione affetta, possa aiutare a meglio definire la prognosi di questi pazienti.

Prognostic value of electrocardiographic low voltages in patients affected by AL amyloidosis

AL amyloidosis is a systemic disease characterized by extracellular deposition, in various tissues, of immunoglobulin (Ig) light chain or a Ig light chain fragment synthesized by clonal bone marrow plasma cells. Cardiac involvement is not only frequent but it is also the most common cause of death. The 12-lead electrocardiogram (ECG) reflects the infiltrative nature of this disease with low voltages in the limb leads, pseudoinfarction patterns and abnormalities of conduction such as fascicular block or varying degree atrioventricular block. In particular the presence of low voltages was defined as QRS voltage amplitude ≤ 0.5 mV in all limb leads.

Besides confirming the importance of a simple, affordable and non-invasive tool such as ECG for the diagnosis of cardiac AL amyloidosis, aim of the present study was to assess the potential prognostic role of low ECG voltages.

We enrolled 126 consecutive never-treated subjects, in whom a first diagnosis of primary AL amyloidosis was concluded in 2009 at the Pavia Amyloidosis Center. The cohort was divided into two groups depending on the presence (n=86) or the absence (n=40) of cardiac involvement and, along with the staging system proposed by the Mayo Clinic, into 3 stages with different prognosis: STAGE 1 (n=24), STAGE 2 (n=46), STAGE 3 (n=56). Standard 12-lead ECG and cardiac echo-color Doppler data were evaluated at diagnosis, and prognosis was assessed after a median follow up of 500 days.

When compared with patients without myocardial involvement, cardiac AL patients showed a higher prevalence of low voltages (61.6% vs 17.5%, $p < 0.0001$). Kaplan-Meier survival analysis revealed a significantly higher mortality in patients with low voltages when compared with patient without low voltages ($p = 0.0356$). The same trend wasn't confirmed in the group with cardiac involvement ($p = 0.613$). This is most likely due to the fact that in this disease cardiac involvement is itself the most important and robust prognostic factor. The identification of low voltages allowed us to identify 2 subgroups with different prognosis inside STAGE 2. In detail 18-month survival was 55% for patients in STAGE 2 with low voltages as opposed to 88% for patients in the same stage but without low voltages.

Beyond confirming the diagnostic value of the presence of low ECG voltages in patients affected by AL amyloidosis, these data demonstrate the prognostic value of such a simple parameter as a factor that, together with the Mayo *staging system*, can help patient stratification at diagnosis.

Introduzione

Con il termine amiloidosi si definisce un disordine del metabolismo e della struttura delle proteine che porta alla deposizione di fibrille insolubili nello spazio extracellulare dei tessuti, con conseguente danno degli organi coinvolti ed esito spesso fatale [1-2]. Negli USA l'incidenza di amiloidosi primaria (AL) è superiore a 10 casi per milione di abitanti/anno [3]. Quasi l'85% dei pazienti con amiloidosi sistemica è affetto dalla variante AL, che rappresenta perciò la forma più comune di amiloidosi sistemica nei paesi occidentali ed interessa maggiormente gli uomini (con un rapporto 3:2 rispetto alle donne) prevalentemente nella sesta decade di vita [4]. Nell'amiloidosi AL le fibrille sono costituite dalla porzione N-terminale di una catena leggera immunoglobulinica monoclonale prodotta da un clone plasmacellulare neoplastico [5]. La tossicità tessutale è causata sia dagli aggregati circolanti, che esercitano un effetto citotossico diretto, sia dal danno provocato dai depositi all'architettura dei tessuti [6].

Nell'amiloidosi AL il coinvolgimento cardiaco costituisce la principale causa di morte secondaria a disturbi del ritmo e/o della conduzione oppure a insufficienza cardiaca refrattaria ed influenza le decisioni terapeutiche. Una volta che si verifica lo scompenso cardiaco, la sopravvivenza mediana è inferiore a sei mesi nei pazienti non trattati [7-8]; pertanto il riconoscimento precoce della malattia e l'inizio immediato della terapia sono di estrema importanza. Il coinvolgimento cardiaco

nell'amiloidosi AL è molto comune: il 60% dei pazienti presenta segni elettrocardiografici ed ecocardiografici di malattia. Tale interessamento si manifesta clinicamente con scompenso cardiaco destro (edemi declivi, epatomegalia, ascite, turgore giugulare, e/o reflusso epato-giugulare [4]) e/o aritmie e la sua diagnosi si basa sulla presenza all'ecocardiogramma di aumentati spessori di parete, associati ad un aumento delle concentrazioni del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e dal suo pro-peptide N-terminale (NT-proBNP), che rivestono valore sia diagnostico che prognostico [9]. Il sospetto elettrocardiografico di amiloidosi AL cardiaca si pone in presenza di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche (generalmente intesi come ampiezza del QRS ≤ 0.5 mV), oppure presenza di scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali, con un quadro di pseudonecrosi anteriore oppure inferiore (presenza di onda Q profonda in almeno due derivazioni contigue in assenza di anamnesi cardiologica remota di malattia ischemica) [10]. Un esempio di tracciato elettrocardiografico con bassi voltaggi e pseudonecrosi è riportato nella Figura 1. In letteratura la prevalenza dei bassi voltaggi nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca varia dal 45% nella casistica riportata da Cheng *et al.* [11] al 70% in quella di Dubrey *et al.* [4]. I meccanismi fisiopatologici alla base di queste alterazioni elettrocardiografiche sembrerebbero da attribuirsi alla presenza dei depositi di amiloide che ostacolano la normale conduzione elettrica intracardiaca.

In generale, i due principali determinanti prognostici indipendenti nell'amiloidosi AL sono l'interessamento cardiaco [7] e la risposta ematologica alla terapia. Il coinvolgimento cardiaco influenza negativamente la prognosi, mentre la risposta ematologica alla terapia migliora la sopravvivenza anche nei pazienti con amiloidosi cardiaca [12]. Dispenzieri e collaboratori nel 2004 hanno proposto uno *staging system* [13] che permette la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da amiloidosi AL sulla base delle concentrazioni di troponina (con valore di riferimento pari a 0.035 ng/mL per cTnT e 0.1 ng/mL per cTnI) e NT pro-BNP (valore soglia 332 pg/L). Queste misurazioni permettono la suddivisione dei pazienti in tre gruppi a differente prognosi: STAGE 1 (basso rischio) se entrambi i parametri sono inferiori al valore soglia; STAGE 2 (rischio intermedio) se solo uno dei parametri è inferiore al valore soglia; STAGE 3 (alto rischio) se entrambi i parametri sono maggiori o uguali ai valori soglia.

Scopo del lavoro

Scopo di questo studio è stato rivalutare l'importanza della presenza di bassi voltaggi elettrocardiografici per la diagnosi di amiloidosi AL cardiaca, oltre a verificarne un possibile impatto prognostico.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati inclusi 126 pazienti consecutivi con diagnosi di amiloidosi sistemica di tipo AL afferiti al Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, nell'anno 2009, mai trattati in precedenza.

Criteri di esclusione sono stati: presenza di un ritmo *pacemaker*-indotto all'ECG, versamento pleurico abbondante, obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva, massivi edemi periferici, ascite.

Dopo valutazione clinica e registrazione dei principali parametri antropometrici (altezza, peso e superficie corporea [14]) tutti i pazienti sono stati sottoposti ad elettrocardiogramma a dodici derivazioni (con Esaote P8000 Power 1e30, filtro 0.05 a 35 Hz, con velocità di scorrimento della carta pari a 25 mm/s e taratura intera 10 mm=1mV) e ad esame ecocardiografico (ecocardiografo Siemens Sequoia Acuson C256, sonda 3.5-4 MHz). Al momento della prima visita in tutti i pazienti sono stati

dosati i livelli sierici dei peptidi cardiaci BNP, NT-proBNP e Troponina I (cTnI). La diagnosi di Amiloidosi cardiaca AL è stata formulata secondo i tradizionali criteri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici dettati in occasione della *Consensus Conference* tenutasi a Tours nell'Aprile 2004 [15] (criteri ISA, *International Society of Amyloidosis*). La popolazione è stata inoltre stratificata secondo lo *staging system* proposto da Dispenzieri e collaboratori in base ai valori di cTnI (valore soglia=0.1 ng/mL) e NT-proBNP (valore soglia=332 pg/mL) al momento della diagnosi [13]. I pazienti sono stati seguiti per un *follow-up* mediano pari a 500 giorni.

Parametri elettrocardiografici

L'analisi degli elettrocardiogrammi a dodici derivazioni è stata eseguita da operatori indipendenti non a conoscenza dell'interessamento d'organo della malattia, dei valori dei marcatori cardiaci o dei dati clinici ed ecocardiografici. In tutti gli elettrocardiogrammi sono stati valutati: frequenza cardiaca (FC), durata di PQ, QRS, QT e calcolo del QT corretto (QTc), presenza e sede di T negative e pseudonecrosi, presenza di alterazioni della conduzione atrio-ventricolari come i blocchi atrio-ventricolari (BAV) ed interventricolare come il blocco di branca destra (BBD), il blocco di branca sinistra (BBS) e l'emiblocco anteriore sinistro (EAS), presenza di anomalie della ripolarizzazione, e valore in millimetri di ogni onda del QRS in ciascuna derivazione.

In accordo con la letteratura [16] la presenza di bassi voltaggi periferici è stata definita in base al riscontro di ampiezza dei QRS ≤ 0.5 mV in tutte le derivazioni periferiche; la presenza di pseudonecrosi è stata definita come il riscontro di onda Q profonda in almeno 2 derivazioni contigue in assenza di anamnesi di infarto miocardico acuto o riscontro ecocardiografico di discinesie della parete [8].

Analisi statistica dei dati

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il *software* MedCalc® versione 11.6.1.0. I valori medi dei parametri quantitativi sono espressi come media \pm deviazione standard in caso di variabili a distribuzione normale, oppure come mediana e 25°-75° percentile. Le variabili categoriche sono espresse come frequenza e percentuale. I confronti sono stati effettuati mediante ANOVA seguita da test di Mann-Whitney a due code, oppure mediante test del Chi-quadro. È stata considerata statisticamente significativa una differenza di valori quando il valore di p risultava inferiore a 0.05.

La capacità di individuare correttamente i pazienti con interessamento cardiaco utilizzando diversi parametri elettrocardiografici è stata stabilita valutando per ciascun parametro la sensibilità, la specificità, l'accuratezza diagnostica, il valore predittivo positivo (VPP) ed il valore predittivo negativo (VPN). La sopravvivenza è stata valutata mediante analisi di Kaplan-Meier.

Risultati

La popolazione in studio è costituita da 126 pazienti, di cui 79 maschi (62.7%) e 47 femmine. L'età media alla diagnosi è stata 64 ± 10 anni. La diagnosi di coinvolgimento cardiaco è stata posta in 86 pazienti (68.3%). In base allo *staging system* proposto dalla Mayo Clinic [13], 24 pazienti sono risultati appartenere allo STAGE 1 (19%), 46 allo STAGE 2 (36.5%), e 56 (44.4%) allo STAGE 3 (p=0.0014).

La prevalenze dei bassi voltaggi periferici, definiti come ampiezza dei QRS ≤ 0.5 mV in tutte le derivazioni periferiche, è risultata del 61.6% nei pazienti con interessamento cardiaco e del 17.5% nei pazienti senza interessamento cardiaco (p<0.0001). La prevalenza di pseudonecrosi è risultata invece 46.5% nei pazienti con amiloidosi cardiaca e 0.0% nei pazienti senza coinvolgimento cardiaco (p<0.0001). Questi risultati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura [17-19]. Le

caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione sono elencate nella tabella 1, mentre la tabella 2 dettaglia la distribuzione della presenza di bassi voltaggi e pseudonecrosi all'interno dei 3 *stage* prognostici. La prevalenza contemporanea di bassi voltaggi e pseudonecrosi è risultata 34.9% e 0.0% rispettivamente nei pazienti con e senza amiloidosi cardiaca ($p < 0.0001$), mentre la presenza di almeno una delle due condizioni è pari al 73.3% nei pazienti con coinvolgimento cardiaco e 17.5% nei pazienti senza tale coinvolgimento ($p < 0.0001$). Per quanto riguarda la capacità di identificare i pazienti con coinvolgimento cardiaco nell'ambito di una popolazione affetta da amiloidosi AL, il parametro bassi voltaggi ha dimostrato una sensibilità del 62% e una specificità del 83% (VPP 88%, VPN 50%, accuratezza 68%), mentre per il parametro pseudonecrosi sensibilità e specificità risultano rispettivamente pari a 47% e 100% (VPP 100%, VPN 47% accuratezza 63%).

Per quanto riguarda i parametri antropometrici, la presenza di bassi voltaggi non è risultata in relazione né alla superficie corporea (1.74 ± 0.18 vs 1.71 ± 0.23 m² nei pazienti rispettivamente con oppure senza bassi voltaggi; $p = ns$) né al peso dei pazienti (67 ± 12 vs 67 ± 10 kg; $p = ns$).

I pazienti dello studio sono stati seguiti fino al 13.07.2011, per un *follow-up* mediano di 500 giorni. La sopravvivenza generale della popolazione è 82% a 6 mesi, 76% a 1 anno e 72% a 18 mesi (Figura 2). La sopravvivenza nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca è decisamente inferiore ed è pari a 71% a 6 mesi, 65% a 1 anno e 61% a 18 mesi, mentre quella dei pazienti senza interessamento cardiaco è pari a 100% a 6 mesi, 100% a 1 anno e 95% a 18 mesi (Figura 3). Questi dati risultano sovrapponibili a quanto presente in letteratura [17-18, 20]. All'interno della popolazione generale ci sono stati 32 decessi, 30 tra i pazienti con interessamento cardiaco e 2 tra quelli senza. La prognosi è risultata influenzata negativamente dalla presenza di bassi voltaggi nella popolazione generale ($p = 0.0356$), ma non in quella dei pazienti con amiloidosi cardiaca (Figura 4).

Allo scopo di verificare se la presenza o assenza di bassi voltaggi avesse un ulteriore valore in termini di stratificazione prognostica, i pazienti di ciascuno *stage* della Mayo Clinic [13] sono stati suddivisi in base al riscontro o meno di bassi voltaggi, costituendo così 6 gruppi. Tale suddivisione non ha modificato la prognosi né dei pazienti in STAGE 1 ($p = ns$) né di quelli in STAGE 3 ($p = ns$). Al contrario, nello stadio intermedio (STAGE 2), la presenza di bassi voltaggi ha influenzato in maniera statisticamente significativa la prognosi ($p = 0.0405$) (Figure 5-6). Questo dato appare particolarmente rilevante considerando che la semplice aggiunta della valutazione ECG alla stadiazione di Dispenzieri *et al.* [13] ha permesso di stratificare pazienti con sopravvivenza a 1 anno pari a 95% (STAGE 2 SENZA bassi voltaggi) vs 73% (STAGE 2 CON bassi voltaggi).

Discussione

La rarità di questa malattia fa sì che spesso essa sia identificata tardivamente, solo dopo un lungo iter diagnostico volto a escludere altre cause più comuni di cardiopatia. Questo fattore peggiora ulteriormente la prognosi di questi pazienti che trarrebbero invece giovamento da un'opportuna terapia iniziata quanto prima possibile. Quando la diagnosi di amiloidosi extracardiaca è stata posta, la comparsa di sintomi cardiaci viene rapidamente identificata come amiloidosi cardiaca. Sfortunatamente quando l'amiloidosi cardiaca è un disturbo isolato, o è una delle principali manifestazioni di amiloidosi sistemica non ancora diagnosticata, la diagnosi è spesso ritardata [21]. Per questo è necessario uno strumento diagnostico semplice e non invasivo come l'elettrocardiogramma, che induca il sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca AL, al fine di indirizzare precocemente i pazienti verso un centro specializzato con l'obiettivo di riconoscere e trattare opportunamente tale condizione.

Innanzitutto è opportuno sottolineare che la presenza di bassi voltaggi elettrocardiografici non è influenzata né dal peso corporeo né dal BSA. Si può quindi affermare che all'interno della popolazione in esame, la presenza di bassi voltaggi periferici non è determinata da altre condizioni che potrebbero associarsi ad aumento del peso corporeo, come la presenza di edemi massivi, obesità o ascite. Va comunque ricordato che sono stati esclusi dal presente studio i pazienti che presentavano altre potenziali cause di bassi voltaggi elettrocardiografici. Nella popolazione con amiloidosi cardiaca la prevalenza di bassi voltaggi periferici e di pseudonecrosi è risultata rispettivamente pari al 61.6% e al 46.5%. Prevalenze simili sono state riportate in letteratura: 56% e 60% rispettivamente nella casistica di Rahman e collaboratori [18], 53% e 63% in quella di Kristen e collaboratori [19], 60% e 69% in quella di Rapezzi e collaboratori [17]. Dubrey e collaboratori avevano riportato prevalenze maggiori, rispettivamente pari al 70% e 75% [4], mentre risultano inferiori quelle riportate da Murtagh e collaboratori (46% e 47%) [22], e da Cheng e collaboratori (45% e 45%) [11] in cui la popolazione analizzata, costituita da 11 pazienti con amiloidosi AL cardiaca, appare esigua. La presenza contemporanea di bassi voltaggi periferici e pseudonecrosi (prevalenza del 34.9% nella popolazione con amiloidosi cardiaca) è riportata in letteratura nel 24% (nello studio di Murtagh *et al.* [22]) o 57% dei casi (nello studio di Piper *et al.* [23], la cui casistica però comprende anche pazienti affetti da amiloidosi cardiaca senile). Per spiegare tali incongruenze in termini di prevalenza occorre sottolineare come in letteratura la definizione bassi voltaggi non sia univoca. Sicuramente l'interpretazione più diffusa è data dall'ampiezza del QRS in ciascuna derivazione periferica ≤ 5 mm (0.5 mV) [4, 11, 17], ma a volte tale definizione si trova associata o in alternativa ad ampiezza del QRS in ciascuna derivazione precordiale ≤ 10 mm (1 mV) [18-22], oppure è anche intesa come la somma dell'onda S nella derivazione V1 e dell'onda R in V5 o V6 ≤ 15 mm (1.5 mV) [19]. L'elettrocardiogramma è uno strumento molto utile per la diagnosi d'interessamento cardiaco. Esistono certamente strumenti diagnostici più accurati, come l'ecocardiografia e la risonanza magnetica, ma richiedono un medico specialista in grado di eseguire tali esami e una strumentazione apposita, mentre il semplice riscontro di bassi voltaggi oppure di pseudonecrosi all'elettrocardiogramma è di più facile rilievo e può fornire utili informazioni e indurre il sospetto diagnostico. Nella casistica in esame, la sopravvivenza a 1 anno della popolazione generale è pari a 76%, mentre è del 65% nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca. Questi dati sono sovrapponibili a quelli riscontrati in letteratura [17-18, 20]. I risultati di questo studio dimostrano come la prognosi sia peggiore nei pazienti che presentano bassi voltaggi al momento della diagnosi. Tale dato è statisticamente significativo nell'ambito dell'intera popolazione, ma non all'interno dei pazienti con interessamento cardiaco, probabilmente per il maggior peso prognostico della diagnosi di amiloidosi cardiaca in quanto tale. Solo un altro studio in letteratura ha valutato il valore prognostico di alcuni parametri elettrocardiografici. Kristen e collaboratori riconoscono nella presenza di bassi voltaggi (intesi come ampiezza QRS di ciascuna derivazione periferica ≤ 0.5 mV oppure SV1+RV6 o V5 < 1.5 mV) un parametro indipendente di sopravvivenza in una popolazione di 43 pazienti affetti da amiloidosi AL cardiaca [19]. Questo dato non trova conferma nella nostra casistica di 86 pazienti con amiloidosi cardiaca AL, nei quali la sopravvivenza a 1 anno è risultata pari al 63% in presenza e al 68% in assenza di bassi voltaggi. Oltre che per la numerosità e per la diversa definizione dei bassi voltaggi, occorre ricordare che le casistiche sono differenti tra loro, in quanto nello studio di Kristen sono stati valutati pazienti diagnosticati dal 1998 al 2005 e quindi verosimilmente sottoposti a tipi diversi di terapie (meno efficaci di quelle attuali), mentre nel nostro studio i pazienti sono stati arruolati in maniera consecutiva nel 2009. Abbiamo quindi verificato l'impatto prognostico dei bassi voltaggi in relazione alla stadiazione secondo Dispenzieri e collaboratori [13]. Il dato interessante emerge dal fatto che il riscontro di bassi voltaggi non influenza la prognosi, di per sé favorevole, dei pazienti in STAGE 1 (con i valori di NT-proBNP e cTnI entrambi inferiori alla soglia) oppure quella, di per sé già compromessa, dei pazienti in STAGE 3 (con valori di NT-proBNP e cTnI entrambi superiori alla soglia). Al contrario la presenza o meno di bassi voltaggi permette di stratificare ulteriormente la

prognosi dei pazienti in STAGE 2. In dettaglio i pazienti in STAGE 2 senza bassi voltaggi presentano una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei pazienti del primo stadio, mentre i pazienti in STAGE 2 con bassi voltaggi hanno una prognosi che si avvicina a quella dei pazienti in STAGE 3. All'interno dello STAGE 2 si individuano quindi due sottogruppi che presentano una sopravvivenza statisticamente differente a 1 anno (73% per i pazienti con bassi voltaggi vs 95% per i pazienti senza bassi voltaggi; $p=0.0405$). L'aggiunta quindi alla stadiazione secondo lo *staging system* di Dispenzieri e collaboratori (basato sui marcatori cardiaci) di un dato elettrocardiografico, semplice e rapido da valutare come la presenza dei bassi voltaggi periferici, permette una migliore stratificazione prognostica dei pazienti affetti da amiloidosi AL, in maniera indipendente dalla diagnosi di coinvolgimento cardiaco da parte della malattia. Le implicazioni pratiche di questa migliore definizione prognostica potrebbero riguardare le possibilità terapeutiche e l'attuazione di una terapia diversificata a seconda del rischio.

In conclusione, con questo studio, oltre a confermare quanto già riportato in letteratura riguardo la prevalenza dei bassi voltaggi periferici all'elettrocardiogramma nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, abbiamo determinato il ruolo prognostico della presenza di bassi voltaggi come fattore che, unitamente ad altri metodi di stratificazione della popolazione affetta, possa aiutare a meglio definire la prognosi di questi pazienti. L'elettrocardiogramma acquista quindi un ruolo sempre più importante per la diagnosi e la determinazione della prognosi nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL. Non è superfluo ricordare che si tratta di una metodica semplice, rapida, non invasiva, non operatore dipendente e a basso costo, e che pertanto è facilmente eseguibile in ogni ambulatorio.

Tabelle e figure

Tabella 1. Prevalenza o valori medi dei parametri all'interno della popolazione generale, dei soli pazienti con coinvolgimento cardiaco e dei pazienti senza coinvolgimento cardiaco. In grassetto sono riportati i valori di *p value* (presenza vs assenza di amiloidosi cardiaca) statisticamente significativi.

Parametri	Popolazione generale (n=126)	Con coinvolgimento cardiaco (n=86)	Senza coinvolgimento cardiaco (n=40)	<i>p value</i>
Età (anni)	64 ±10	64 ±9	62 ±12	0.356
BSA (m ²)	1.8 ±0.2	1.7 ±0.2	1.8 ±0.2	0.067
Peso (kg)	68 ±12	67 ±11	71 ±14	0.063
Bassi voltaggi (%)	47.6	61.6	17.5	<0.001
Pseudonecrosi (%)	31.7	46.5	0	<0.001
Pseudonecrosi e bassi voltaggi (%)	23.8	34.9	0	<0.001
Pseudonecrosi o bassi voltaggi (%)	55.6	73.3	17.5	<0.001
FC (b/min)	75 (64-85)	77 (66-87)	70 (60-80)	0.02
PQ (ms)	170 (150-189)	170 (149-199)	160 (150-177)	0.296
QRS (ms)	85 (80-98)	85 (80-100)	82 (80-90)	0.384
QT (ms)	400 (373-424)	400 (378-430)	400 (366-413)	0.203
QTc (ms)	445 (418-464)	453 (432-474)	423 (403-442)	<0.001
BNP (pg/ml)	254 (68-792)	473 (230-1134)	44 (28-84)	<0.001
NT pro-BNP (pg/ml)	2800 (499-9318)	6067 (2525-13683)	278 (129-546)	<0.001
cTnI (ng/ml)	0.049 (0.016-0.2)	0.136 (0.042-0.283)	0.009 (0.004-0.021)	<0.001

Tabella 2. Prevalenza di coinvolgimento cardiaco, bassi voltaggi e pseudonecrosi all'interno dei 3 stage individuati dopo stratificazione della popolazione sulla base dei marcatori cardiaci (cTnI e NT pro-BNP) [13].

	STAGE 1 (n=24)	STAGE 2 (n=46)	STAGE 3 (n=56)
Coinvolgimento cardiaco (%)	8.7	65.2	96.4
Con bassi Voltaggi (%)	8.7	43.5	67.3
Con pseudonecrosi (%)	0	32.6	45.5

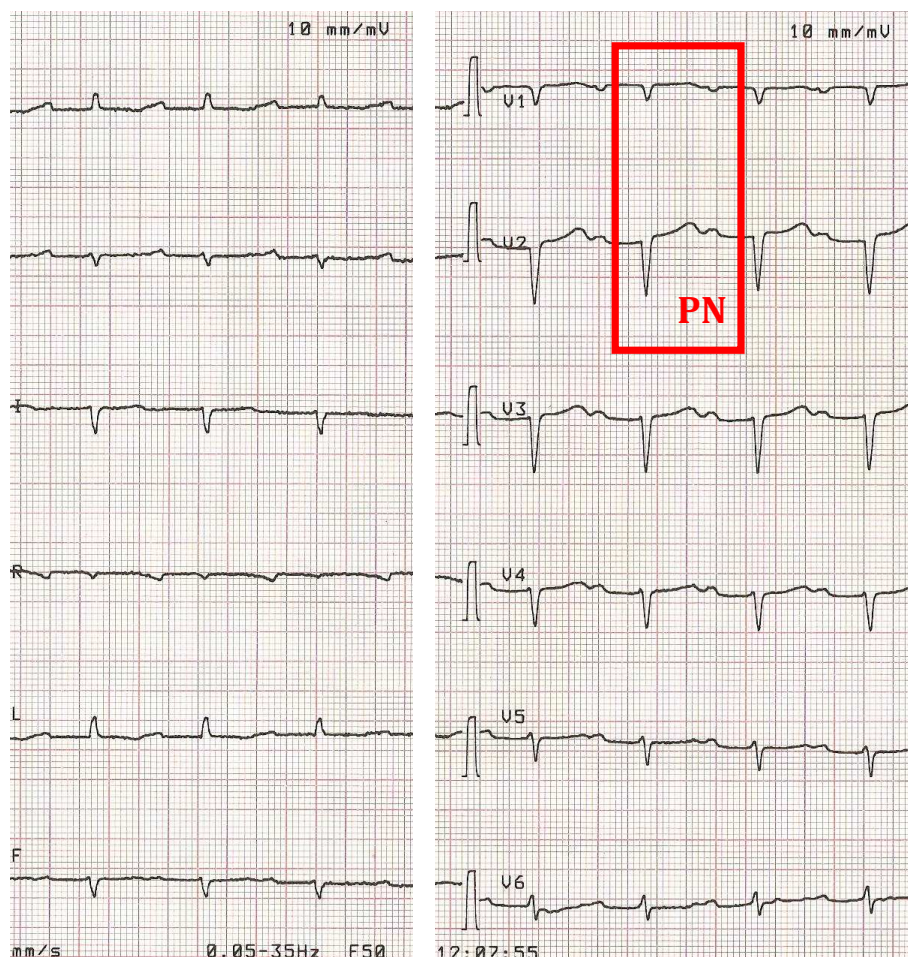


Figura 1. Esempio di tracciato ECG di paziente affetto da amiloidosi AL cardiaca. Si nota la presenza di bassi voltaggi ($<0.5\text{mV}$) in tutte le derivazioni periferiche e pseudonecrosi in quelle precordiali.

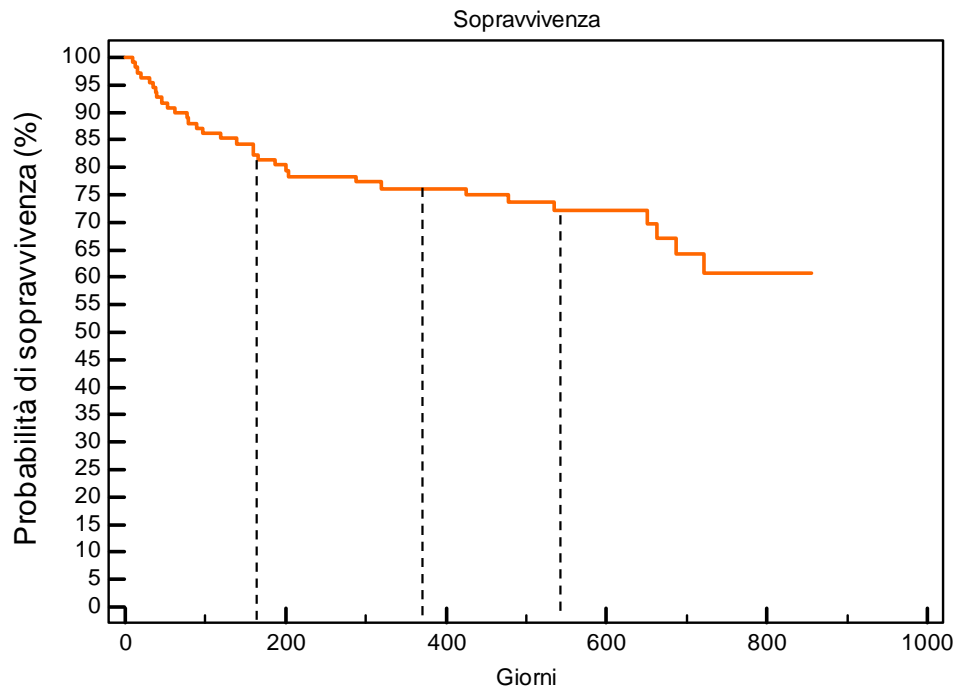


Figura 2. Grafico della sopravvivenza nella popolazione in esame. Le linee tratteggiate indicano 6, 12 e 18 mesi trascorsi dalla diagnosi.

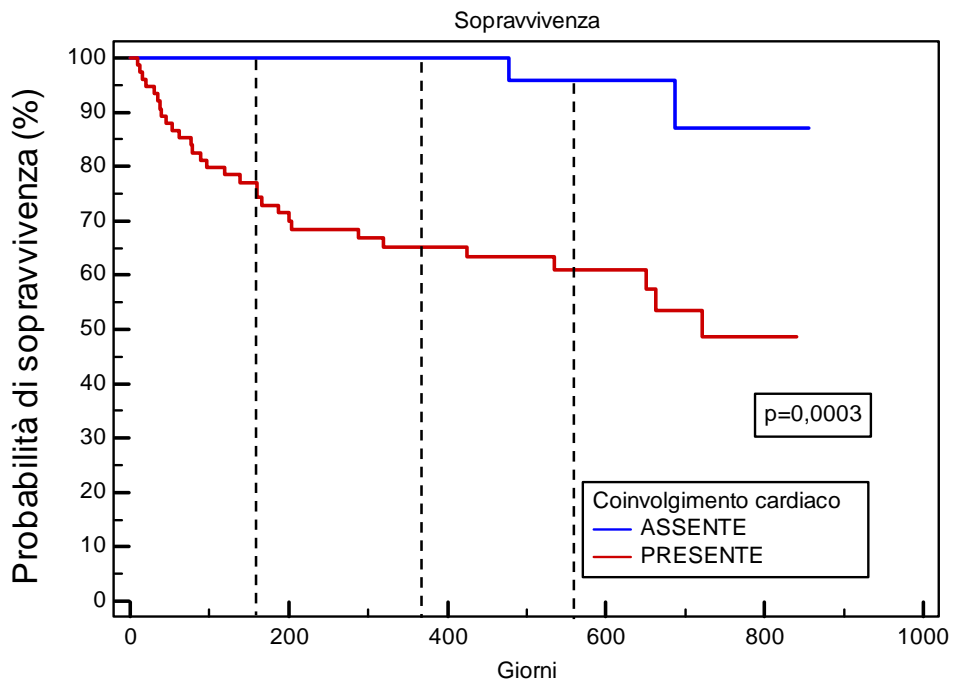


Figura 3. Grafico della sopravvivenza della popolazione in studio dopo suddivisione in base al coinvolgimento cardiaco. Le linee tratteggiate indicano 6, 12 e 18 mesi trascorsi dalla diagnosi.

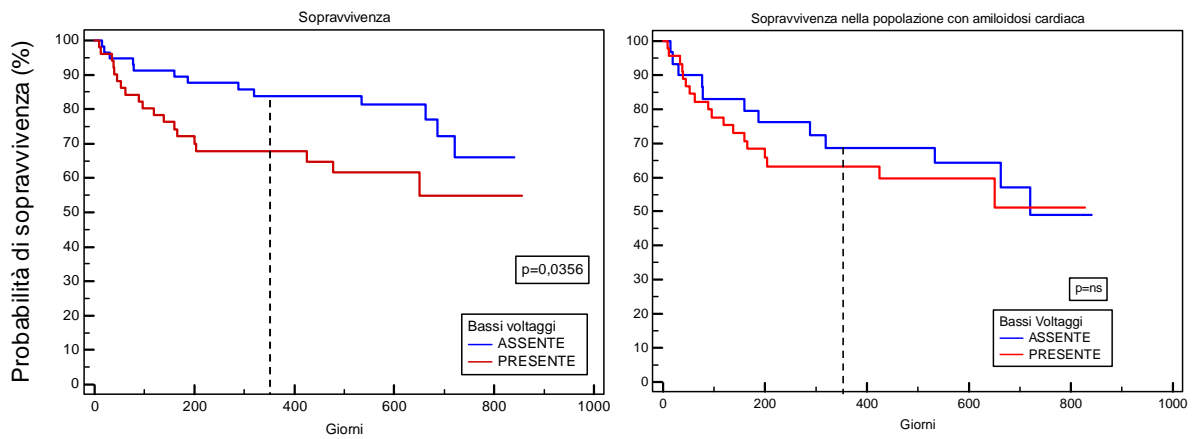


Figura 4. Grafico della sopravvivenza dopo suddivisione in base alla presenza o assenza di bassi voltaggi nella popolazione in esame (destra) e nei soli pazienti con diagnosi di amiloidosi cardiaca (sinistra). Le linee tratteggiate indicano 1 anno dalla diagnosi.

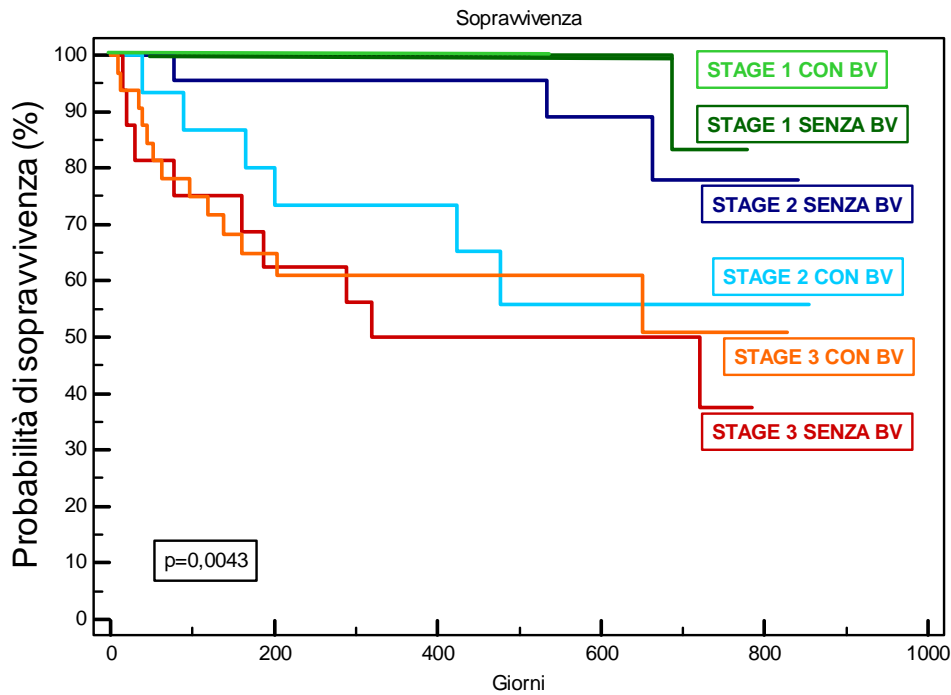


Figura 5. Grafico della sopravvivenza della popolazione in studio dopo suddivisione dei pazienti di ciascuno STAGE in base al riscontro o meno di bassi voltaggi (BV).

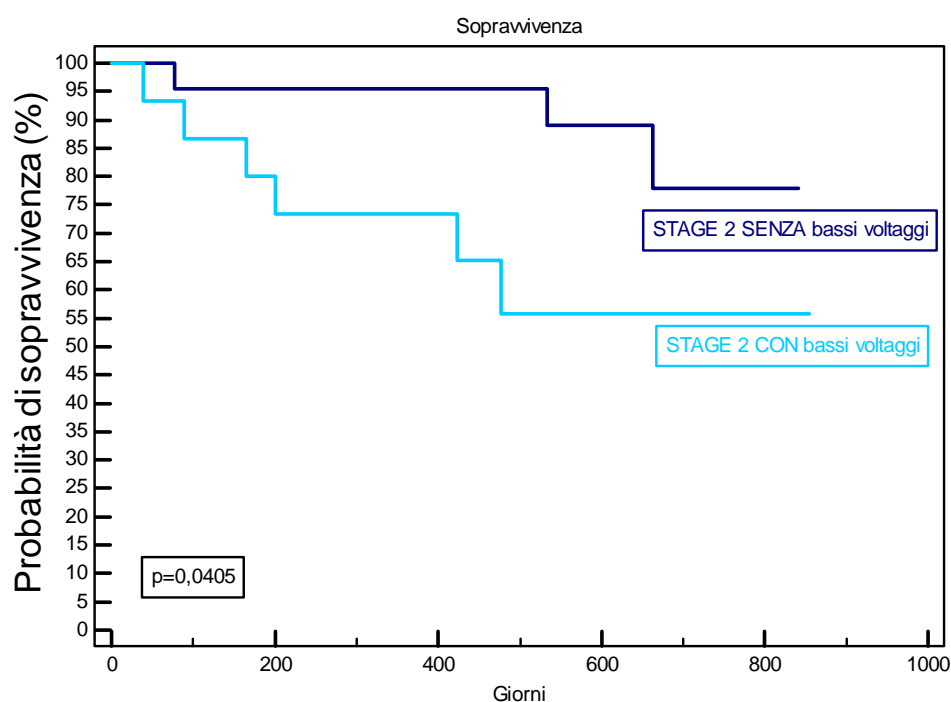


Figura 6. Grafico della sopravvivenza dei pazienti in STAGE 2 (secondo staging system proposto da Dispenzieri et al. [13]) suddivisi in due sottogruppi in base alla presenza o meno di bassi voltaggi.

Bibliografia

1. Cohen AS, Weiss L, Calkins E. Electron microscopic observations of the spleen during the induction of experimental amyloidosis in the rabbit. *Am J Pathol* 1960 Oct;37:413-431.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997 Sep 25;337(13):898-909.
3. 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.
4. 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.
5. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: immunoglobulin light chain amyloidosis--the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000;130(2-3):280-289.
6. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-596.
7. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995;91(4):1269-1271.
8. Dubrey SW, Cha K, Skinner M et al. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997;78(1):74-82.
9. 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.
10. Hesse A, Altland K, Linke RP et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J* 1993;70(2):111-115.
11. Cheng Z, Kang L, Tian Z et al. Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16(1):25-29.
12. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007;92(10):1415-1418.
13. 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.
14. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.
15. 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.

16. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M et al. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 1997;134(6):994-1001.
17. 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.
18. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):410-415.
19. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2007;9(6-7):617-624.
20. Migrino RQ, Mareedu RK, Eastwood D et al. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1396-1402.
21. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52(4):347-361.
22. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95(4):535-537.
23. Piper C, Butz T, Farr M et al. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue Doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid* 2010;17(1):1-9.