



Prevalenza e valore prognostico del QRS frammentato nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL: un altro interessante indizio dall'analisi dell'ECG a 12 derivazioni

Ambra Raimondi¹, Francesco Salinaro¹, Roberta Mussinelli¹, Michele Boldrini¹,
Alessio Alogna¹, Ilenia Fracchioni¹, Francesco Musca¹, Giovanni Palladini²,
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

Prevalenza e valore prognostico del QRS frammentato nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL: un altro interessante indizio dall'analisi dell'ECG a 12 derivazioni

L'amiloidosi costituisce un ampio gruppo di malattie in cui aggregati insolubili di proteine tossiche si depositano in forma di fibrille in numerosi tessuti. L'amiloidosi AL, in cui le fibrille sono composte dalla porzione N-terminale della catena leggera di un'immunoglobulina, ha un'incidenza all'incirca di 1 caso ogni 100,000 persone anno nei paesi occidentali. Il coinvolgimento cardiaco non è solo frequente, ma è anche la più comune causa di morte. Nell'amiloidosi cardiaca AL l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG) riflette la natura infiltrativa generalizzata della malattia, mostrando bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, un pattern di pseudonecrosi nelle derivazioni precordiali anteriori e/o inferiori, e difetti di conduzione come ad esempio blocchi fascicolari o vari gradi di blocchi atrioventricolari. Inoltre, non è infrequente osservare anomalie aspecifiche del complesso QRS, come indentature (notches) e pattern RsR' senza prolungamento del QRS. Nel contesto della cardiopatia ischemica o della cardiomiopatia dilatativa, queste alterazioni della morfologia del QRS, che portano ad un ritardo di conduzione o alla frammentazione del complesso QRS (fQRS), sono state associate alla presenza di cicatrice miocardica. Dal momento che nell'amiloidosi il danno ai cardiomiociti e la fibrosi interstiziale sono correlati alla deposizione cardiaca di sostanza amiloide, lo scopo che questo studio si prefigge è quello di analizzare la prevalenza di fQRS nei pazienti con amiloidosi cardiaca, e valutare se questo dato abbia un valore prognostico.

Sono stati arruolati soggetti mai trattati, la cui prima diagnosi di amiloidosi primaria AL è stata fatta nel triennio 2008-2010, presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. La diagnosi è stata posta in accordo con i criteri della International Society of Amyloidosis. La popolazione dello studio si compone di 150 pazienti consecutivi, per i quali sono stati raccolti alla diagnosi i dati anagrafici, clinici, biochimici, ECG a 12 derivazioni ed ecocolorDoppler cardiaco. I pazienti con anamnesi positiva per malattia coronarica sono stati esclusi dall'analisi per evitare ogni possibile interferenza. La coorte di pazienti è stata inoltre suddivisa in due gruppi sulla base della presenza (n=101) o assenza (n=49) di coinvolgimento cardiaco, definito dallo spessore del setto interventricolare maggiore di 12 mm all'ecocardiografia e da aumentati livelli sierici di NT-proBNP. La prognosi è stata valutata con un follow up mediano di 491 giorni.

Come atteso, la presenza di coinvolgimento cardiaco si associa ad un diverso pattern elettrocardiografico, con una prevalenza del 60% di bassi voltaggi, del 38.5% di sovraccarico ventricolare sinistro, e del 48.3% di pseudonecrosi. La presenza di fQRS è stata osservata nel 32.6% dei pazienti con coinvolgimento cardiaco e nel 11.4% senza coinvolgimento cardiaco. La prevalenza di fQRS è quindi significativamente maggiore nei pazienti con amiloidosi cardiaca AL ($p=0.01$). Dopo un follow up mediano di 491 giorni, l'analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier ha evidenziato una mortalità significativamente più alta nel gruppo con fQRS, se confrontato con il gruppo con QRS normale. Non è stata osservata nessuna associazione tra frammentazione del QRS e durata degli intervalli PQ, QRS e QTc, o presenza di bassi voltaggi periferici, pseudonecrosi o sovraccarico. In più, non è stata trovata nessuna associazione tra la presenza di fQRS e i valori di NT-proBNP o lo spessore parietale cardiaco.

L'analisi di un semplice ECG a 12 derivazioni può svelare molti aspetti della conduzione che sono alterati nell'amiloidosi cardiaca. Tra di essi, la presenza di fQRS ha un valore prognostico indipendente nella popolazione generale dei pazienti con amiloidosi AL. Integrando questa semplice ed economica analisi nel percorso diagnostico, è possibile migliorare diagnosi e stratificazione prognostica dei pazienti con amiloidosi AL.

Prevalence and prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis: a further interesting clue from 12-lead ECG analysis

Amyloidosis constitutes a large group of diseases in which aggregates of insoluble toxic protein are deposited in forms of fibrils in several tissues. AL amyloidosis, in which fibrils are composed by the N-terminus of a monoclonal immunoglobulin light-chain, has an incidence of approximately 1 case per 100,000 person-years in western countries. Cardiac involvement is not only frequent but it is also the most common cause of death. The 12-leads electrocardiogram (ECG) reflects the generalized infiltrative nature of this disease with low voltages in the limb leads, pseudoinfarction patterns in the anterior precordial and/or in the inferior limb leads, and conduction abnormalities such as fascicular block or atrioventricular block of varying degree. Moreover, it is not unusual to see aspecific abnormalities of the QRS complexes, such as notches and RsR' pattern in the absence of QRS prolongation. In the setting of ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy these alterations in QRS morphology, leading to a terminal conduction delay or a fragmentation of QRS complexes (fQRS) on the 12-lead ECG, have been associated with regional myocardial scars. Since cardiomyocyte damage and interstitial fibrosis are associated with amyloid deposition in cardiac amyloidosis, aim of the present study was on the one hand to analyze the prevalence of fQRS in patients with cardiac amyloidosis, on the other hand to assess whether this finding has a prognostic value.

We enrolled consecutive never-treated subjects, in whom first diagnosis of primary AL amyloidosis was concluded between 2008 and 2010 at the Amyloidosis Research and Treatment Center of Pavia. Diagnosis was made according to the International Society of Amyloidosis criteria. The study population included 150 consecutive patients, in whom clinical, biochemical data, standard 12-leads ECGs and cardiac ecocolorDoppler were collected at diagnosis. To avoid any possible interference, patients with a positive history of coronary disease were excluded from the analysis. The cohort of patients was divided into two groups depending on the presence ($n=101$) or absence ($n=49$) of heart involvement, as defined by echo-derived interventricular wall thickness >12 mm, and increased NT-proBNP levels. Prognosis was evaluated during a median follow up of 491 days.

As expected, the presence of cardiac involvement was associated with a different eletrocardiographic pattern, with a 60% proportion of low voltages, a 38.5% of left ventricle strain pattern, and an 48.3% proportion of pseudonecrosis. fQRS were observed in 32.6% patients with and 11.4% without cardiac involvement. The prevalence of fQRS was significantly higher in patients with cardiac AL amyloidosis ($p=0.01$). After a median follow-up of 491 days, Kaplan-Meier survival analysis revealed a significantly higher mortality in the fQRS group when compared with the normal QRS group. No association was found between the presence of fQRS and PQ, QRS or QTc intervals, or the presence of peripheral low voltages, pseudonecrosis or a strain pattern in the group with cardiac involvement. Moreover, no association was found between the presence of fQRS in patients with cardiac AL and NT-proBNP or cardiac wall thickness.

Analysis of a simple 12-lead ECG may unveil several aspects that may be altered in cardiac amyloidosis. Among them, the presence of fQRS has an independent prognostic values in the general population of AL patient. Integration of such a simple and cheap analysis in patients' diagnostic work-up may improve diagnosis and prognostic stratification of AL patients.

Introduzione

Le amiloidosi costituiscono un ampio gruppo di malattie rare in cui aggregati di proteine insolubili ad effetto tossico si depositano sotto forma di fibrille in diversi tessuti [1-2]. La forma sistemica più comune è l'amiloidosi AL, in cui le fibrille sono composte principalmente dal dominio N-terminale della catena leggera di un'immunoglobulina monoclonale. L'incidenza in Occidente si aggira attorno ad 1 caso per 100,000 persone anno e in questi pazienti il coinvolgimento cardiaco è la principale causa di morte [3-4]. Nell'amiloidosi primaria AL, il coinvolgimento cardiaco non solo peggiora la sopravvivenza, ma rende anche meno fattibile una terapia efficace [5]. Evidenza clinica di interessamento cardiaco, più spesso nella forma di scompenso cardiaco congestizio, viene di solito riscontrata nel 30-50% dei pazienti [6]. Nella nostra esperienza, è presente in una percentuale ancora maggiore di casi, e si è confermata principale causa di morte [7]. Dal punto di vista clinico, è importante sottolineare che l'amiloidosi AL è una malattia sistemica. I primi sintomi, assai aspecifici, come astenia e perdita di peso, vengono presto affiancati da segni di coinvolgimento d'organo, in particolare a carico dei reni (proteinuria e sindrome nefrosica), del cuore (aritmie, scompenso cardiaco), del fegato (epatomegalia), del sistema nervoso periferico e autonomo (neuropatia, ipotensione posturale e altri disordini autonomici). Inoltre, caratteristici segni di malattia sono macroglossia, porpora periorbitaria e sindrome del tunnel carpale, che può precedere di alcuni anni l'insorgere di altri sintomi.

Importante esame strumentale nella valutazione dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca è l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni, che riflette la natura infiltrativa generalizzata di questa malattia, presentando caratteristicamente bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, pattern di tipo pseudonecrosi nelle derivazioni anteriori e/o inferiori, e difetti di conduzione come blocchi intraventricolari o atrioventricolari di vario grado [4, 8-10]. In aggiunta, non è raro osservare dei difetti aspecifici del complesso QRS (fino ad una vera e propria frammentazione), come incisure e pattern RsR' in assenza di prolungamento dello stesso, mai studiati nel dettaglio. È stato ipotizzato che queste alterazioni della morfologia del QRS siano associate a cicatrice miocardica, almeno nel contesto di malattia ischemica e cardiomiopatia dilatativa [11-12]. Nel dettaglio, la definizione di fQRS include vari pattern RSR', ad esempio un'incisura sul nadir dell'onda S, o la presenza di più di una R (frammentazione) in due derivazioni contigue, corrispondenti ad un territorio di irrorazione coronarica maggiore (Figura 1) [13]. Queste diverse morfologie del fQRS rappresentano probabilmente difetti di conduzione intramiocardica e blocco di conduzione secondario a necrosi o cicatrice miocardica [14]. È importante notare come la fibrosi e le cicatrici miocardiche possano alterare la morfologia del QRS senza incrementarne la durata. Inoltre, nei pazienti con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa, la presenza di fQRS correla con una prognosi peggiore [15]. Le caratteristiche ecocardiografiche dell'amiloidosi cardiaca includono ipertrofia concentrica biventricolare con normali dimensioni della camera ventricolare sinistra, atri dilatati, inspessimento dei lembi valvolari e versamento pericardico [30]. Tipicamente, la frazione di eiezione e altri indici di funzione sistolica globale del ventricolo sinistro sono conservati, al contrario della funzione diastolica, compromessa più precocemente. Altro aspetto ecocardiografico peculiare, ma non specifico, di questi pazienti è un'immagine a granular sparkling della trama cardiaca, determinata dalla granulosità del miocardio infiltrato da sostanza amiloide [31].

Per quanto riguarda la prognosi, oltre che la diagnosi, dei pazienti con amiloidosi cardiaca AL, i due fattori più importanti finora identificati sono i marcatori biochimici di stress cardiaco e danno cardiomiocitario NT-proBNP (propeptide N terminale del peptide natriuretico di tipo B) e troponine cardiache [21].

Scopo del lavoro

Dal momento che nell'amiloidosi cardiaca il danno ai cardiomiociti e la fibrosi interstiziale sono associati a deposito di sostanza amiloide, scopo del presente studio è da una parte analizzare la prevalenza di fQRS nei pazienti con amiloidosi cardiaca, dall'altra scoprire se questo elemento abbia un valore prognostico. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato come la presenza di fQRS correli con una maggiore incidenza di morte cardiaca improvvisa nel contesto di una provata cardiopatia ischemica [13, 28]. È verosimile che questo avvenga anche nel caso di interessamento cardiaco da sostanza amiloide, considerato che la maggior parte dei pazienti con amiloidosi cardiaca decede per eventi cardiaci maggiori, frequentemente rappresentati sia da tachicardie o bradiaritmie, sia da dissociazione elettromeccanica [7].

Materiali e metodi

Sono stati arruolati pazienti consecutivi mai trattati, la cui prima diagnosi è stata fatta nel triennio 2008-2010, sottoposti a valutazione multidisciplinare presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia. La diagnosi di amiloidosi è stata formulata in accordo con i criteri della International Society of Amyloidosis (ISA), così come la valutazione del coinvolgimento d'organo alla diagnosi [16]. La presenza del coinvolgimento cardiaco è stata definita ecocardiograficamente, considerando o uno spessore medio ventricolare sinistro >12 mm, o l'aspetto a granular sparkling della trama cardiaca, in aggiunta a criteri clinici (insufficienza cardiaca), elettrocardiografici (bassi voltaggi o pseudonecrosi) o biochimici (livelli elevati di NT-proBNP). La biopsia endomiocardica è stata eseguita solo nei casi dubbi. Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita medica generale, ECG a 12 derivazioni standard, ecocardiogramma e prelievi di sangue per ricerca dei marcatori biochimici, previa compilazione di consenso informato.

Parametri elettrocardiografici

L'analisi di un elettrocardiogramma a 12 derivazioni standard (Esaote P8000 Power 1e30, filter range 0.05 to 50 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV) è stata fatta da due esaminatori diversi (F.S., A.R.) all'oscuro dell'organo coinvolto, dei dati ecocardiografici e dei livelli di biomarcatori cardiaci, così come dei dati clinici. C'è stata una concordanza del 97% tra i due esaminatori nel riconoscere e definire la frammentazione del complesso QRS. Gli altri parametri ECG sono stati valutati secondo le correnti definizioni.

Criteri di definizione di fQRS

Il QRS frammentato è stato definito come la presenza, nel contesto di un QRS stretto (<120 ms), di vari pattern RSR', con o senza onde Q, in almeno due derivazioni contigue corrispondenti ad un territorio di irrorazione coronarica maggiore. La morfologia RSR' del complesso QRS include una o più R aggiuntive (R') oppure incisive (notching) sul nadir dell'onda S (Figura 1) [13]. Gli elettrocardiogrammi raccolti alla diagnosi sono stati confrontati con dei precedenti, se disponibili, per confermare che la frammentazione del QRS o eventuali onde Q patologiche fossero di recente comparsa. Al fine di evitare possibili interferenze da parte di una sottostante cardiopatia ischemica con la presenza di fQRS, i pazienti con anamnesi positiva per malattia coronarica sono stati esclusi dallo studio.

Parametri ecocardiografici

I dati ecocardiografici sono stati raccolti con il paziente in decubito supino sinistro. Sono state eseguite le consuete scansioni mono e bidimensionali nelle proiezioni parasternale (asse lungo e corto) e quattro camere apicali, utilizzando un ecocardiografo Siemens Sequoia Acuson C256, sonda 3, 5-4 MHz. Le dimensioni interne del ventricolo sinistro, lo spessore della parete posteriore e del setto interventricolare sono state analizzate da un singolo esaminatore, secondo gli standard dell'American Society of Echocardiography [18]. La massa del ventricolo sinistro è stata calcolata secondo le indicazioni della convenzione di Penn attraverso la formula di Devereux, ed è stata indicizzata in base alla superficie corporea (g/m^2) [19]. Per trovare la frazione di eiezione, è stata considerata la differenza tra il volume telediastolico e quello telesistolico, divisa per il volume telediastolico e moltiplicata per 100. È stata inoltre calcolata la frazione di accorciamento endocardico (Endocardial shortening fraction, SFendo), definita come la differenza tra i diametri telediastolico e telesistolico, divisi per il diametro telediastolico e moltiplicata per 100. La velocità di flusso trasmitrale nella diastole precoce (early, E) o tardiva (late, A) è stata misurata tramite Doppler pulsato nella proiezione a 4 camere. Inoltre, con la metodica Doppler tissutale è stato possibile derivare la velocità di picco diastolico del muscolo miocardico nel tratto settale e laterale dell'anello mitralico (E') e di conseguenza anche il rapporto E/E'. I suddetti dati sono stati utilizzati come indici per valutare il rilasciamento del ventricolo sinistro [20].

Analisi statistica dei dati

Le variabili continue sono state espresse attraverso valori mediani e interquartili, le variabili categoriche come frequenze e percentuali. I confronti tra variabili continue sono stati fatti tramite metodica ANOVA, seguita da Mann-Whitney U test a due code, mentre i confronti tra proporzioni sono stati basati su chi-square tests. La prevalenza di fQRS è stata valutata in base al numero di pazienti che mostravano questa anomalia elettrocardiografica su tutta la popolazione studiata. Le curve di sopravvivenza sono state tracciate in accordo col metodo Kaplan-Meier. Tutte le analisi sono state fatte usando il software MedCalc® versione 11.6.1.0.

Risultati

Popolazione dello studio

Nell'analisi finale dei dati è stata inclusa una coorte di 150 pazienti, (età mediana 63.9 anni, 97 maschi). La popolazione in esame è stata suddivisa in due gruppi in base alla presenza (n=101) o all'assenza (n=49) di coinvolgimento cardiaco da sostanza amiloide. I pazienti con blocchi di branca (n=24) e portatori di pacemaker (n=5) sono stati inclusi, e in tal caso la presenza di fQRS (n=10) è stata definita in accordo con i criteri suggeriti da Das et al. [15].

Presentazione dell'ECG

Come atteso, la presenza di coinvolgimento cardiaco è risultata associata ad un peculiare pattern elettrocardiografico. La prevalenza di bassi voltaggi è stata pari al 60%, quella di pseudonecrosi, definita come la presenza di onde Q patologiche in due o più derivazioni contigue in assenza di anamnesi positiva per cardiopatia ischemica e/o evidenza di alterazioni localizzate della cinesi all'ecocardiografia, pari al 48.3% [4]. Inoltre, nel gruppo dei pazienti con amiloidosi cardiaca, la prevalenza dei disturbi di conduzione è risultata essere per i blocchi atrioventricolari 11.8% e per i blocchi di branca completi 22.4%, più alta, ma non in modo statisticamente significativo, rispetto ai pazienti senza coinvolgimento cardiaco.

Presentazione ecocardiografica

La tabella 1 riporta i valori di spessore telediastolico settale e della parete posteriore, l'indice di massa ventricolare sinistra, i volumi telediastolici e telesistolici, la frazione di eiezione, il rapporto E/A e quello E/E' laterale. Come atteso, l'interessamento cardiaco da parte di sostanza amiloide si associa ad ipertrofia ventricolare sinistra concentrica con frazione di eiezione conservata ed evidente disfunzione diastolica ($p < 0.05$).

Marcatori biochimici

Il coinvolgimento cardiaco da sostanza amiloide correla con un aumento marcato dei livelli sierici di NT-proBNP e della TnI ($p < 0.05$, Tabella 1), molto maggiore rispetto ai soggetti in cui il cuore non è risultato interessato dalla malattia.

Distribuzione di fQRS

Nell'intera popolazione ($n=150$), fQRS è stato osservato in 34 pazienti, cioè il 25.6% della popolazione, in particolare con una prevalenza del 32.6% nei soggetti con coinvolgimento cardiaco e del 11.4% in quelli senza coinvolgimento cardiaco. La prevalenza di fQRS è risultata significativamente maggiore nei pazienti con amiloidosi cardiaca ($p=0.01$). Per quanto riguarda la localizzazione di questa anomalia, la maggior parte dei QRS frammentati sono stati osservati nelle derivazioni inferiori (60%) o anteriori (26.7%), con una minoranza nelle laterali (13.3%) o in più di un'area. In un piccolo gruppo di pazienti, fQRS coesisteva con un blocco di branca completo ($n=8$) o con un ritmo da pacemaker ($n=2$). Considerando poi la popolazione suddivisa sulla base della presenza o meno di fQRS, non è stata osservata alcuna differenza nei principali parametri eco ed elettrocardiografici. Date le note alterazioni indotte all'elettrocardiogramma dalla presenza di amiloidosi a livello cardiaco, sono state analizzate le possibili correlazioni tra fQRS ed altri parametri elettrocardiografici. Non sono state trovate associazioni tra la presenza di fQRS e la durata degli intervalli PQ, QRS e QTc, o la presenza di bassi voltaggi, pseudonecrosi e sovraccarico ventricolare sinistro. Inoltre, fQRS non è risultato associato a parametri ecocardiografici strutturali (ad esempio spessore di parete, volumi, indice di massa ventricolare sinistra) o funzionali (frazione di eiezione, SFendo, rapporto E/A transmitrale, Doppler tissutale laterale E/E'). In più, è stata esclusa la possibile associazione con marcatori biochimici di disfunzione cardiaca (ad esempio BNP, NT-proBNP e TnI), già ampiamente validati come indici prognostici [17, 21-22]. Le analisi di prognosi secondo il metodo di Kaplan-Meier (follow up mediano 491 giorni) hanno mostrato come nell'intera popolazione con amiloidosi AL la presenza di fQRS sia associata ad una maggiore mortalità rispetto al gruppo con QRS normale ($p < 0.05$). Lo stesso andamento non è tuttavia stato confermato nel sottogruppo con coinvolgimento cardiaco (Figura 3).

Discussione

Il risultato principale del nostro studio è stato il riscontro di una prevalenza maggiore di fQRS nei pazienti con amiloidosi AL cardiaca rispetto ai pazienti senza coinvolgimento cardiaco. Inoltre, la frammentazione del complesso QRS è associata ad una prognosi peggiore, indipendentemente da altri indici di disfunzione sistolica (SFendo), diastolica (E/E' laterale) e dal grado di infiltrazione da sostanza amiloide (rappresentata ad esempio da LVMI). In particolare, la presenza di fQRS è stata osservata nel 32.6% dei pazienti con amiloidosi cardiaca AL. Questa peculiare morfologia del complesso QRS si affianca quindi ai più noti e caratteristici quadri elettrocardiografici di amiloidosi cardiaca (bassi voltaggi periferici e pseudonecrosi), definendo ancor più nel dettaglio la presentazione

elettrocardiografica di tale malattia. Fino ad ora, studi riguardanti la presenza di fQRS hanno considerato soprattutto pazienti con malattia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD) e cicatrice miocardica post-ischemica. Das e collaboratori hanno dimostrato una buona sensibilità e specificità (>86%) di fQRS per la diagnosi di cicatrice miocardica in pazienti con nota o sospetta CAD, sottolineando la cattiva prognosi associata a tale presentazione ECG [15]. Ancora più rilevante, la presenza di fQRS ha un valore predittivo negativo per cicatrice miocardica più alto di quanto ne abbiamo le onde Q [13]. Numerosi studi hanno suggerito che la frammentazione del complesso QRS possa originare da un'alterazione della normale depolarizzazione dei ventricoli. Sia le indagini anatomopatologiche che gli studi di imaging in vivo (soprattutto immagini di risonanza magnetica) in pazienti con infarto miocardico e aneurisma ventricolare sinistro hanno confermato la presenza di necrosi miocardica significativa, con isole di tessuto miocardio vitale disperse in abbondante tessuto fibroso [23-24]. Questa peculiare distribuzione è responsabile dell'attivazione non omogenea del ventricolo sinistro e può peggiorare la funzionalità cardiaca. Barasan e collaboratori hanno inoltre suggerito che la presenza di fQRS nei pazienti con QRS stretto possa aiutare ad identificare la presenza di dissincronia e a localizzarla correttamente, oltre che guidare la selezione dei pazienti per la terapia resincronizzante [24]. È verosimile che tali considerazioni valgano anche per i pazienti con amiloidosi cardiaca. Avendo utilizzato parametri ecocardiografici di morfologia e funzionalità per stimare indirettamente la fibrosi cardiaca e la gravità della malattia cardiaca da amiloidosi, uno dei possibili limiti di questo studio è la mancanza di dati di risonanza magnetica, che è considerato il gold standard per identificare in modo preciso la presenza di fibrosi cardiaca. Inoltre, sulla base dei nostri dati è impossibile utilizzare il valore predittivo positivo e negativo di fQRS per identificare, o almeno escludere, la fibrosi cardiaca o un maggior coinvolgimento cardiaco da amiloidosi. Tuttavia, la presenza di fQRS si è dimostrata di grande importanza nella stratificazione prognostica dei pazienti con cardiomiopatia infiltrativa da amiloide, in modo simile a quanto avviene nei pazienti con CAD. È importante notare che la presenza di fQRS è un fattore prognostico indipendente nei pazienti con amiloidosi AL. Non è stata infatti trovata alcuna associazione significativa tra fQRS e parametri ecocardiografici sia anatomici (spessori, volumi, massa ventricolare sinistra) che funzionali (FE, E/A e E/E'), così come con marcatori biochimici di danno cardiaco (NT-proBNP e TnI) e parametri elettrocardiografici (intervalli PQ, QRS e QTc, presenza di pseudonecrosi e bassi voltaggi). Questi risultati indicano che la presenza di fQRS aggiunge nuove informazioni prognostiche ad altri fattori già validati nell'ambito dell'amiloidosi cardiaca, come ad esempio i marcatori biochimici di coinvolgimento cardiaco [17, 21-22]. Quindi, pazienti con amiloidosi cardiaca che presentano fQRS decedono più di quelli senza fQRS. Non conosciamo con precisione i meccanismi coinvolti, ma la morte potrebbe essere dovuta a scompenso cardiaco refrattario, legato alla fibrosi, o ad aritmie ventricolari improvvise, in quanto fQRS è associato ad un'incidenza maggiore, statisticamente significativa, di eventi aritmici in pazienti con cardiopatia ischemica e defibrillatore impiantato [25]. Alcuni studi hanno inoltre messo in evidenza come la presenza di fQRS all'ECG aumenti il rischio di morte cardiaca improvvisa e di eventi aritmici nei pazienti con cardiopatia ischemica. Questa correlazione potrebbe essere dovuta al fatto che la frammentazione del complesso QRS rappresenta un pattern di depolarizzazione alterato, il quale può favorire l'insorgenza di aritmie anche fatali. È verosimile che ciò possa accadere anche nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL. Sarebbe inoltre possibile aumentare il valore predittivo di fQRS per il decesso combinandolo con marcatori di ripolarizzazione anomala, come ad esempio l'alternanza dell'onda T [28], ma ciò va oltre lo scopo di questo studio. È da sottolineare che la presenza di fQRS non è specifica per CAD, essendo frequente anche in altre malattie miocardiche, come la displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro [26] e la sindrome di Brugada. In quest'ultima, fQRS si è dimostrato un importante indicatore di aumentato rischio di insorgenza fibrillazione ventricolare nel follow up [27]. Alla luce di quanto

affermato, fQRS potrebbe essere utile nel determinare il rischio di morte improvvisa e guidare la scelta di attuare o meno una device therapy in pazienti con malattie cardiache strutturali (come ad esempio l'amiloidosi) o con la sindrome di Brugada. Ulteriori analisi sono necessarie per valutare le correlazioni tra fQRS, pseudonecrosi e coinvolgimento cardiaco, in quanto entrambe queste alterazioni elettrocardiografiche si sono distinte come indicatori di cicatrice miocardica, almeno nel contesto di una cardiopatia ischemica, come dimostrato dal lavoro di Das et al. [15].

I risultati del nostro studio dimostrano come una tecnica diagnostica semplice, economica e facilmente eseguibile come un ECG a 12 derivazioni riesca a definire meglio la presentazione elettrocardiografica e la prognosi dei pazienti con amiloidosi AL e coinvolgimento cardiaco. Inoltre, un'accurata analisi di un ECG a 12 derivazioni, indirizzata alla ricerca della frammentazione del complesso QRS, può svelare alterazioni della conduzione elettrica nel cuore affetto da amiloidosi ancora non ben esplorate, le quali sono potenzialmente correlate alla presenza di fibrosi e dissincronia.

In conclusione, la ricerca di fQRS in un elettrocardiogramma a 12 derivazioni dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti con amiloidosi AL.

Tabelle e figure

Tabella 1. Valori medi, deviazione standard e intervallo di confidenza di alcune variabili prese in considerazione in questo studio. (Abbreviazioni: SIV= spessore diastolico del setto interventricolare; PP= spessore diastolico della parete posteriore del ventricolo sinistro; LVMI= massa indicizzata del ventricolo sinistro; Volume TD= volume telediastolico del ventricolo sinistro; Volume TS= volume telesistolico del ventricolo sinistro; FE= frazione di eiezione del ventricolo sinistro; E/A= rapporto tra onda E (protodiastolica) e onda A (atriale); E/E' laterale= rapporto tra l'onda E (protodiastolica) e l'onda E' laterale (velocità di picco diastolico nel tratto laterale dell'anello mitralico); NT pro-BNP= propeptide N-terminale del BNP; cTnI= troponina cardiaca I; DS= deviazione standard; IC= intervallo di confidenza).

Parametri	Pazienti senza coinvolgimento cardiaco		Pazienti con coinvolgimento cardiaco		p value
	Media	DS/IC	Media	DS/IC	
<i>Età (anni)</i>	62.21	12.35	64.63	8.70	ns
<i>QRS score periferico (mm)</i>	37.16	11.25	24.47	12.7	p<0.05
<i>SIV (mm)</i>	10.81	1.64	15.25	2.53	p<0.05
<i>PP (mm)</i>	10.30	1.21	14.43	2.30	p<0.05
<i>LVMI (g/m²)</i>	48.63	13.77	77.82	56.3	p<0.05
<i>FE %</i>	62.36	5.53	56.80	9.82	ns
<i>Volume TD (ml)</i>	94.21	54.00-182.00	82.57	36.20-223.50	p<0.05
<i>Volume TS (ml)</i>	35.07	19.00-94.00	34.75	15.00-135.20	ns
<i>E/A</i>	0.94	0.50-8.76	1.48	0.46-5.57	p<0.05
<i>E/E' laterale</i>	4.95	2.62-12.76	9.67	3.16-33.43	p<0.05
<i>NT pro-BNP (pg/ml)</i>	311.72	23.50-2835.0	5004.36	63.40-62246.0	p<0.05
<i>cTnI (ng/ml)</i>	0.00998	0.001-0.901	0.111	0.004-8.238	p<0.05

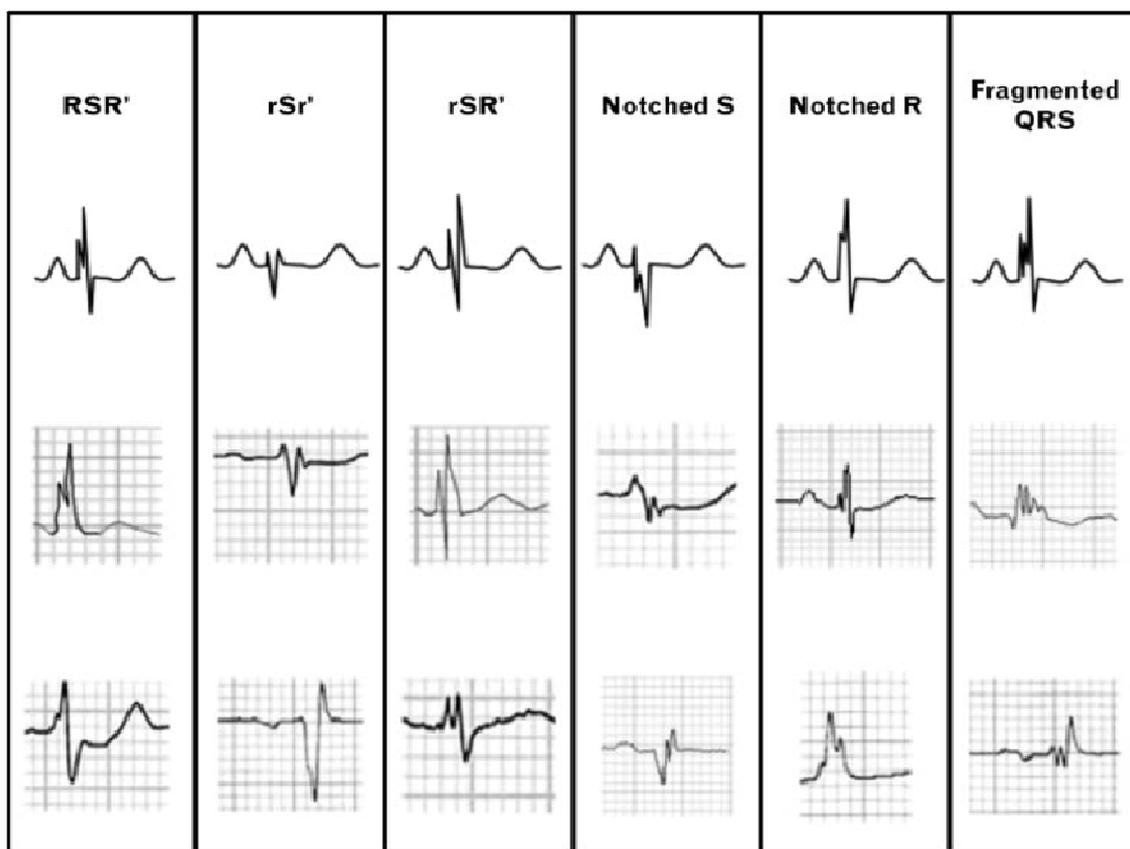


Figura 1. La figura mostra le diverse morfologie di fQRS, che includono vari patterns RSR' nell'ambito di un complesso QRS stretto (<120 ms). Riprodotta con permesso da Das et al. [29].

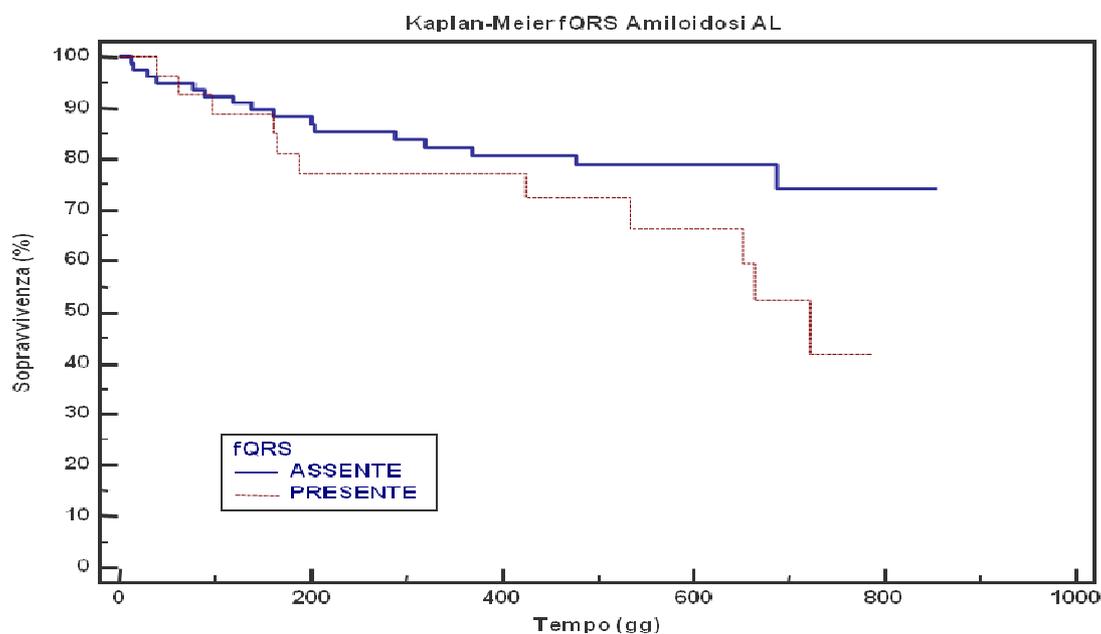


Figura 2. Analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier relativa alla presenza o assenza di fQRS nella popolazione con amiloidosi AL ($p < 0.05$). La presenza di fQRS è associata ad una maggiore mortalità, statisticamente significativa.

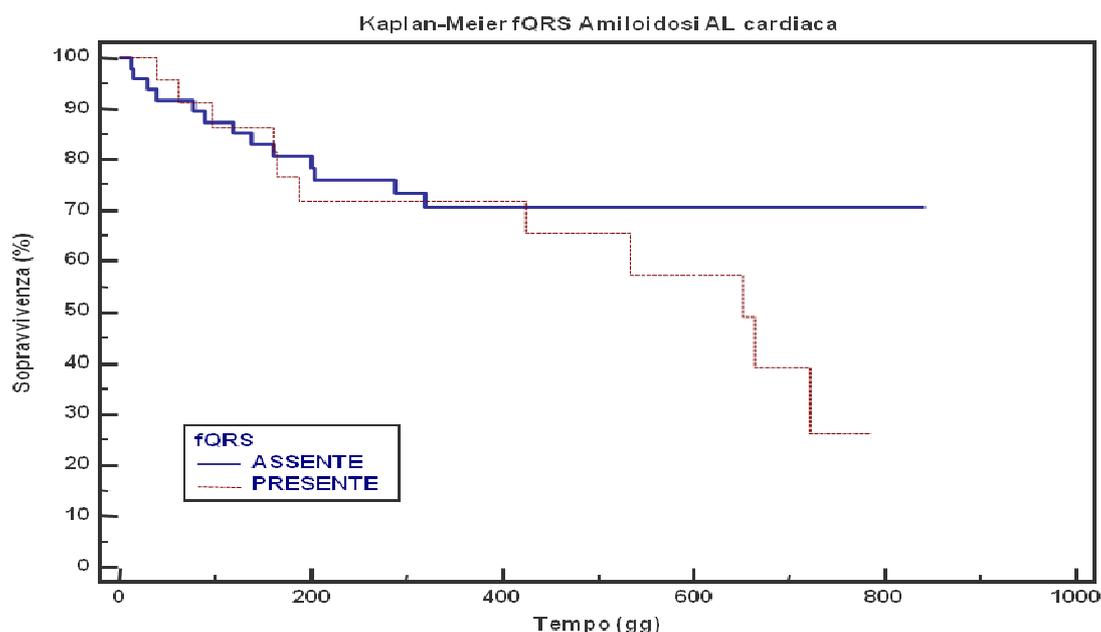


Figura 3. Analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier relativa alla presenza o assenza di fQRS nella popolazione di pazienti AL con coinvolgimento cardiaco. La presenza di fQRS non è associata ad un aumento statisticamente significativo della mortalità.

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-596.
2. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112(13):2047-2060.
3. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-59.
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. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520-2530.
6. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58(10):665-683.
7. 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.
8. Buja LM, Khoi NB, Roberts WC. Clinically significant cardiac amyloidosis. Clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol* 1970;26(4):394-405.
9. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983;52(1):137-146.
10. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(1):107-113.
11. el-Sherif N. The rsR' pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Br Heart J* 1970;32(4):440-448.
12. Flowers NC, Horan LG, Thomas JR et al. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. *Circulation* 1969;39(4):531-539.
13. Das MK, Khan B, Jacob S et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006;113(21):2495-2501.
14. Shadaksharappa KS, Kalbfleisch JM, Conrad LL et al. Recognition and significance of intraventricular block due to myocardial infarction (peri-infarction block). *Circulation* 1968;37(1):20-26.
15. Das MK, Suradi H, Maskoun W et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(4):258-268.
16. 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.

17. 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.
18. 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(6):1072-1083.
19. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450-458.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527-1533.
21. 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.
22. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006;107(10):3854-3858.
23. Friedman PL, Fenoglio JJ, Wit AL. Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res* 1975;36(1):127-144.
24. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* 2010;28(1):62-68.
25. Maskoun W, Suradi H, Mahenthiran J et al. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG predict arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy who receive an ICD for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2007;4:S211-S212.
26. Peters S, Trummel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2008;5(10):1417-1421.
27. Morita H, Kusano KF, Miura D et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118(17):1697-1704.
28. Das MK, El Masry H. Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2010;25(1):59-64.
29. Das MK, Saha C, El Masry H et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4(11):1385-1392.
30. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981;63:188-196.
31. Falk RH, Plehn JF, Deering T et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987;59:418-422.