



Valutazione seriata dei voltaggi elettrocardiografici in pazienti che sviluppano amiloidosi cardiaca: esperienza diretta in 4 casi

Francesco Salinaro¹, Roberta Mussinelli¹, 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*

Valutazione seriata dei voltaggi elettrocardiografici in pazienti che sviluppano amiloidosi cardiaca: esperienza diretta in 4 casi

Nei pazienti affetti da amiloidosi AL l'interessamento cardiaco influenza negativamente la prognosi limitando anche le possibili scelte terapeutiche. Un riconoscimento precoce della malattia ed un inizio immediato della terapia sono pertanto di estrema importanza. I pazienti affetti da amiloidosi AL cardiaca presentano spesso alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche quali i bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e la pseudonecrosi. Questo lavoro riporta le graduali modificazioni elettrocardiografiche osservate in 4 pazienti analizzando retrospettivamente i tracciati prima della diagnosi di amiloidosi cardiaca AL. Complessivamente abbiamo potuto osservare la comparsa nel tempo di pseudonecrosi, di bassi voltaggi periferici e una riduzione dell'ampiezza periferica e precordiale del QRS, fino al raggiungimento del quadro elettrocardiografico caratteristico di amiloidosi cardiaca. Pur non presentando una specificità diagnostica paragonabile a quella dei marcatori cardiaci o dell'ecocardiografia, un esame non invasivo, di semplice esecuzione e lettura oltre che economico come l'ECG potrebbe accelerare il processo diagnostico, soprattutto quando si valutano in modo critico tracciati seriati, o si confrontano ECG precedenti di cui spesso il paziente dispone.

Evaluation of electrocardiographic voltages in successive ECG of patients that develop cardiac amyloidosis: a direct experience of 4 cases

Cardiac involvement in patient affected by AL amyloidosis is associated with poor prognosis, and it affects the possible therapeutic choices. Therefore an early diagnose is extremely important. In these patients, the 12-leads electrocardiogram (ECG) usually shows low voltages in the limb leads and pseudoinfarction patterns. Here we report the gradual ECG changes observed in 4 patients before cardiac AL amyloidosis diagnosis. Altogether we observed the progressive appearance of pseudoinfarction patterns, low voltages in the limb leads and reduction of the limb and precordial QRS amplitude, until the development of the characteristic ECG pattern of cardiac amyloidosis. Although much less specific than cardiac biomarkers or ecocardiography, a simple, affordable and non-invasive tool like the ECG can fasten the diagnostic process, especially when taking into consideration serial analysis of previous ECGs.

Introduzione

L'amiloidosi è 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]. La maggioranza dei pazienti con amiloidosi sistemica è affetto dalla forma AL, che negli USA presenta un'incidenza superiore a 10 casi per milione di abitanti/anno [3]. Nell'amiloidosi AL le fibrille sono costituite dalla porzione N-terminale di una catena leggera immunoglobulinica monoclonale prodotta da un clone plasmacellulare neoplastico [4]. Questa patologia si può associare a quasi tutte le discrasie plasmacellulari, comprese macroglobulinemia di Waldenström, linfomi e mieloma multiplo (nel 10-15% dei pazienti affetti da amiloidosi AL), anche se, tipicamente, l'interessamento midollare non supera il 5-10% [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]. Le manifestazioni cliniche precoci comprendono disturbi sistemici aspecifici quali affaticamento, astenia e perdita di peso. I segni ed i sintomi di interessamento extracardiaco sono spesso i primi a far sospettare la diagnosi, e possono essere rappresentati da: nefropatia condizionante proteinuria e sindrome nefrosica, epatomegalia con aumento dei livelli sierici di fosfatasi alcalina, porpora periorbitaria e tendenza al sanguinamento, sindrome del tunnel carpale e macroglossia per interessamento dei tessuti molli, neuropatia periferica spesso in associazione a neuropatia autonoma determinante ipotensione posturale, sintomatologia gastroenterica (costipazione, diarrea, anoressia e perdita di peso) e impotenza sessuale. Il coinvolgimento cardiaco nell'amiloidosi AL è molto comune e si manifesta clinicamente con aritmie e/o con segni e sintomi di scompenso destro, con edemi declivi, epatomegalia, ascite, turgore giugulare, reflusso epato-giugulare [7]. Oltre ai tipici segni ecocardiografici ed all'aumento dei livelli sierici di marcatori di danno cardiaco quali troponina cardio-specifica [8], BNP e NT pro-BNP [9], sono state descritte diverse alterazioni elettrocardiografiche. In particolare nei pazienti affetti da amiloidosi AL cardiaca si possono riscontrare alterazioni caratteristiche quali: bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche (generalmente intesi come ampiezza del QRS ≤ 0.5 mV in tutte le derivazioni) [10-13] e scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali con quadri di pseudonecrosi anteriore (presenza di onda Q profonda in almeno due derivazioni consecutive in assenza di anamnesi cardiologica remota positiva per malattia ischemica) [14]. All'elettrocardiogramma possono inoltre essere riscontrate aritmie e disturbi della conduzione: poco frequente è la fibrillazione atriale, più spesso sono presenti blocchi atrio-ventricolari o di branca ed aritmie intra-ventricolari minacciose [15-16]. Il coinvolgimento cardiaco influenza negativamente la prognosi [17] e, una volta comparso un quadro di scompenso cardiaco, la sopravvivenza mediana è inferiore a sei mesi nei pazienti non trattati [14, 17]. D'altro canto, la risposta ematologica alla terapia migliora significativamente la prognosi anche nei pazienti con amiloidosi cardiaca. Pertanto un riconoscimento precoce della malattia ed un inizio immediato della terapia sono di estrema importanza. Per quanto riguarda il semplice elettrocardiogramma a 12 derivazioni, esso potrebbe presentare indizi utili al sospetto diagnostico, anche se non è nota quale sia la storia naturale della comparsa e dell'eventuale sviluppo delle alterazioni elettrocardiografiche considerate come tipiche.

Scopo del lavoro

Questo lavoro riporta le graduali modificazioni elettrocardiografiche osservate in 4 pazienti prima della diagnosi di amiloidosi cardiaca AL.

Materiali e metodi

Abbiamo preso in considerazione 4 pazienti nei quali la diagnosi di amiloidosi cardiaca AL è stata posta nell'anno 2011 presso il centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia. Abbiamo analizzato l'ECG a 12 derivazioni eseguito al momento della diagnosi e 2 o 3 ECG precedenti che i pazienti avevano eseguito in altre occasioni. La diagnosi di amiloidosi cardiaca AL è stata formulata secondo i criteri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici della International Society of Amyloidosis [18]. In tutti gli elettrocardiogrammi sono stati valutati: frequenza cardiaca (FC); asse elettrico del QRS; durata di PQ, QRS, QT; 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; progressione dell'onda R. Sono stati quindi calcolati l'indice di Sokolow-Lyon come somma dell'onda S in V₁ e dell'onda R in V₆ o V₅ [19], l'indice di Cornell (R in aVL+S in V₃)[20] e:

- ampiezza QRS periferica ovvero la somma delle ampiezze (da nadir a zenit del complesso) dei QRS nelle derivazioni periferiche.
- Ampiezza QRS precordiale ovvero la somma delle ampiezze dei QRS nelle derivazioni precordiali.
- Ampiezza QRS totale ovvero la somma delle ampiezze dei QRS in tutte le derivazioni.

In accordo con la letteratura 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 [10-13]. La presenza di pseudonecrosi è stata definita come il riscontro di segni di necrosi miocardica (presenza di onda Q profonda in almeno 2 derivazioni consecutive) senza associata anamnesi positiva di infarto miocardico acuto o riscontro ecocardiografico di discinesie della parete [14].

Casi clinici

Caso 1

MM è un uomo di 66 anni che nel Giugno 2008 esegue un elettrocardiogramma di controllo perché iperteso. L'ECG risulta nella norma (Figura 1A). Due anni dopo (Maggio 2010) al paziente viene diagnosticata una cardiopatia ipertrofica e amiloidosi AL dei tessuti molli. In occasione di tale diagnosi viene eseguito un secondo ECG (Figura 1B) che – per quanto non soddisfa i criteri diagnostici di bassi voltaggi periferici [10] – evidenzia una riduzione dell'ampiezza periferica del QRS da 5.4 a 3.1 mV e dell'ampiezza precordiale da 8.9 a 6.2 mV. Nell'Aprile 2011, ossia più di 1 anno dopo tale ECG, viene posta diagnosi di Amiloidosi Cardiaca AL. L'ECG eseguito in questa occasione (Figura 1C) presenta bassi voltaggi periferici, con un'ulteriore riduzione dell'ampiezza periferica e precordiale del QRS, rispettivamente a 1.5 e a 3.7 mV. Alla luce della successiva diagnosi di amiloidosi AL, viene da chiedersi se il secondo ECG (che presentava rispetto al precedente una riduzione dei voltaggi in un paziente con diagnosi di amiloidosi AL dei tessuti molli e presunta cardiopatia ipertrofica) non avrebbe già potuto indurre a sospettare un interessamento cardiaco da parte dell'amiloidosi.

Caso 2

SF è una donna di 38 anni che nel Giugno 2008 esegue un ECG di controllo durante una visita endocrinologica per microadenoma ipofisario. L'ECG è nei limiti di normalità (Figura 2A). Dopo due anni

(Settembre 2010) la donna esegue un altro ECG (Figura 2B) nel contesto degli accertamenti prescritti in seguito al riscontro di gammopatia monoclonale. Confrontando il primo ed il secondo ECG è possibile notare: comparsa di bassi voltaggi periferici, riduzione dell'ampiezza periferica e precordiale del QRS (rispettivamente da 5.4 a 2.1 mV e da 7.7 a 3.5 mV), comparsa di pseudonecrosi in sede precordiale (da V_1 a V_5). La diagnosi di amiloidosi AL cardiaca è stata posta 7 mesi dopo, nel Marzo 2011. L'ECG eseguito in quest'ultima occasione (Figura 2C) evidenzia un'ulteriore riduzione dei voltaggi, con ampiezza periferica e precordiale del QRS pari rispettivamente a 1.3 e a 2.7 mV.

Caso 3

DM è un uomo di 59 anni affetto da cardiopatia ischemica, che esegue numerosi ECG di controllo (Giugno 2008, Novembre 2009) (Figura 3A e 3B). Rispetto al primo tracciato, il secondo ECG presenta riduzione dell'ampiezza periferica del QRS da 4.5 a 2.8 mV, senza peraltro soddisfare i criteri diagnostici di bassi voltaggi periferici [10]. Nell' Aprile 2010, in seguito al peggioramento del compenso cardiocircolatorio, viene posta diagnosi di cardiopatia ipertrofica non ostruttiva. All'ECG eseguito in tale occasione (Figura 3C) si possono notare: bassi voltaggi periferici con ulteriore riduzione dell'ampiezza periferica del QRS (2.0 mV) e riduzione dell'ampiezza precordiale del QRS (da 7.5 a 5.4 mV). La diagnosi di amiloidosi AL cardiaca viene posta 7 mesi dopo (Gennaio 2011), con un ECG che evidenzia (Figura 3D): scarsa progressione della R nelle derivazioni precordiali, comparsa di pseudonecrosi in DI e aVL; ulteriore riduzione dei voltaggi periferici (ampiezza periferica del QRS da 2.0 a 1.8 mV). Anche in questo caso si può osservare una progressiva modificazione dell'ECG verso un quadro compatibile più con amiloidosi cardiaca che con cardiopatia ipertrofica.

Caso 4

BM è un uomo di 40 anni con un ECG del tutto normale nel Marzo 2001 (Figura 4A). Nel Giugno 2010, in seguito a controlli effettuati per la comparsa di dispnea, viene posta diagnosi di cardiopatia ipertrofica con riscontro contestuale di una gammopatia monoclonale. L'ECG eseguito in tale occasione (Figura 4B) presenta pseudonecrosi in V_1 e V_2 , riduzione dell'ampiezza periferica del QRS da 6.6 a 2.5 mV e dell'ampiezza precordiale del QRS da 10.8 a 5.6 mV. Tali alterazioni risultano ulteriormente progredite quando nel Febbraio 2011 viene posta diagnosi di amiloidosi AL cardiaca (Figura 4C).

Discussione

La descrizione di questi 4 casi clinici evidenzia come nello sviluppo di amiloidosi cardiaca possano essere evidenziate progressive alterazioni elettrocardiografiche, facilmente rilevabili mediante il confronto di ECG successivi. La tabella 1 riassume la progressiva riduzione dell'ampiezza del QRS a livello periferico e precordiale. È interessante notare che si tratta di alterazioni elettrocardiografiche considerate come tipiche nei pazienti affetti da amiloidosi AL, anche se in letteratura la prevalenza di bassi voltaggi periferici varia dal 45% della casistica di Cheng e colleghi [11] al 70% in quella del gruppo di Dubrey [7]. Nell'esperienza del Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia tale prevalenza è pari al 66%. La frequenza di pseudonecrosi è riportata attorno al 60% [21-22], mentre è pari al 51.5% nel Centro di Pavia. È interessante notare come in tre dei casi riportati (pazienti 1, 3 e 4) era stata posta diagnosi di cardiopatia ipertrofica, probabilmente sulla base del riscontro ecocardiografico di aumento degli spessori di parete, a dispetto di un quadro elettrocardiografico che evidenziava una riduzione (anziché un aumento) dei voltaggi. In nessuno di tali pazienti l'ECG presentava segni di ipertrofia ventricolare sinistra, né secondo l'indice di Sokolow-Lyon (S in V_1+R in V_5 or $V_6 \geq 35$ mm)[19], né secondo il criterio di

Cornell (R in aVL+S in $V_3 > 28$ mm) [20]. Dal momento che il riscontro di bassi voltaggi periferici (oppure di una loro riduzione) associato all'aumento degli spessori delle pareti ventricolari sinistre contrasta con quanto osservato nelle cardiopatie più comunemente associate alla comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra (come quella ipertensiva o ipertrofica), tale discrepanza potrebbe indurre a mettere in discussione la diagnosi di cardiopatia ipertrofica, considerando in alternativa la possibilità di una forma infiltrativa, quale l'amiloidosi cardiaca. Una revisione critica di tali variazioni elettrocardiografiche avrebbe potuto accelerare notevolmente la diagnosi di amiloidosi cardiaca.

Un altro aspetto clinico da considerare è legato al fatto che due dei pazienti descritti (casi 2 e 4) presentavano una gammopatia monoclonale ed il paziente del caso 1 una diagnosi di amiloidosi AL dei tessuti molli. Anche in questi casi appare particolarmente utile la valutazione della comparsa di alterazioni elettrocardiografiche indicative del possibile sviluppo di amiloidosi cardiaca, quali bassi voltaggi e/o pseudonecrosi. In una popolazione a rischio di evoluzione verso l'amiloidosi AL, l'esecuzione di ECG seriati potrebbe rappresentare un utile indizio, allo scopo di accelerare l'iter diagnostico in pazienti selezionati, cogliendo più rapidamente l'evoluzione da gammopatia monoclonale a amiloidosi AL. Indubbiamente l'ECG non presenta una specificità diagnostica paragonabile a quella dei marcatori cardiaci, dell'ecocardiografia o della risonanza magnetica, anche se è sicuramente di più facile esecuzione in qualunque contesto clinico. Dal momento che nei pazienti affetti da amiloidosi AL l'interessamento cardiaco influenza negativamente la prognosi [17] limitando anche le possibili scelte terapeutiche [23], qualunque elemento clinico che possa favorire una diagnosi precoce risulta estremamente utile. L'esperienza descritta da questi casi clinici indica come il semplice elettrocardiogramma a 12 derivazioni possa accelerare tale processo diagnostico, soprattutto quando si valutino in modo critico tracciati seriati, o si confrontino ECG precedenti di cui spesso il paziente dispone. Trattandosi di un esame non invasivo, di semplice esecuzione e di basso costo, il suo impiego andrebbe notevolmente rivalutato in tutti quei pazienti nei quali l'amiloidosi cardiaca AL entra in una possibile diagnosi differenziale.

Tabelle e figure

Tabella 1. Valori di ampiezza periferica e precordiale del QRS misurato in ciascun elettrocardiogramma.

	Ampiezza QRS periferica (mV)				Ampiezza QRS precordiale (mV)			
	ECG A	ECG B	ECG C	ECG D	ECG A	ECG B	ECG C	ECG D
Caso 1	5.4	3.1	1.5	-	8.9	6.2	3.7	-
Caso 2	5.4	2.1	1.3	-	7.7	3.5	2.7	-
Caso 3	4.5	2.8	2.0	1.8	8.8	7.5	5.4	5.9
Caso 4	6.6	2.5	2.5	-	10.8	5.6	7.0	-

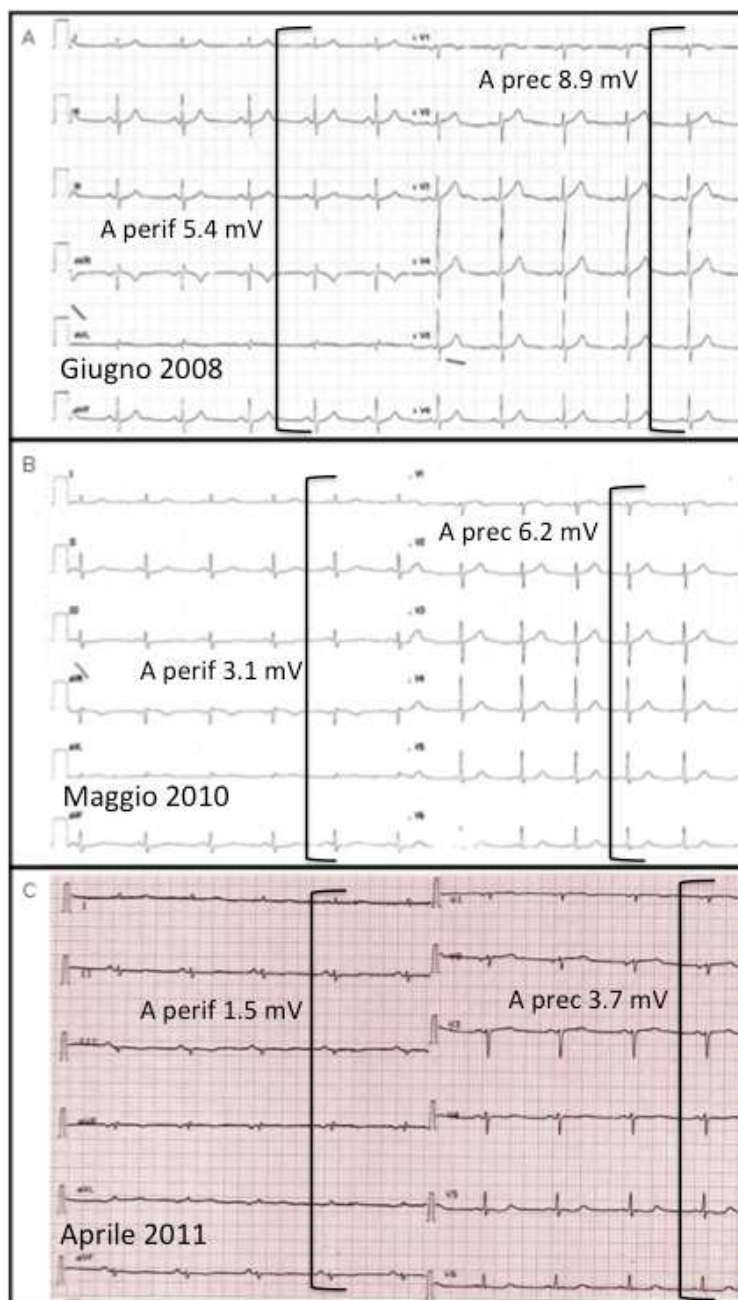


Figura 1. ECG a Giugno 2008, Maggio 2010 e Aprile 2011 del paziente del caso 1. Nell'immagine sono inoltre indicati i valori di ampiezza periferica (A perif) e precordiale (A prec) del QRS.

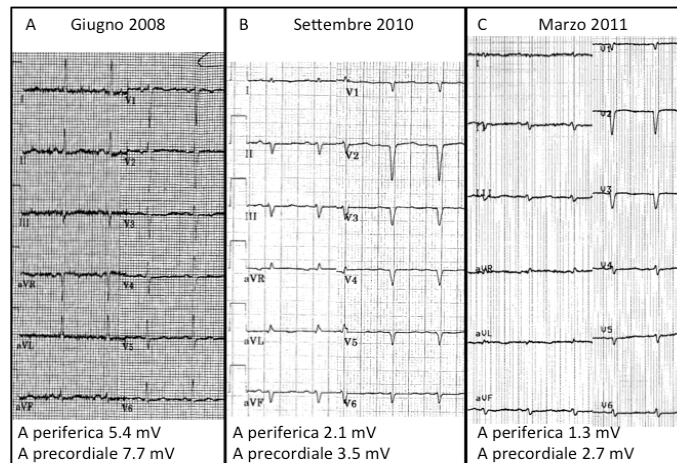


Figura 2. ECG a Giugno 2008, Settembre 2010 e Marzo 2011 della paziente del caso 2. Nell'immagine sono inoltre indicati i valori di ampiezza periferica (A periferica) e precordiale (A precordiale) del QRS.

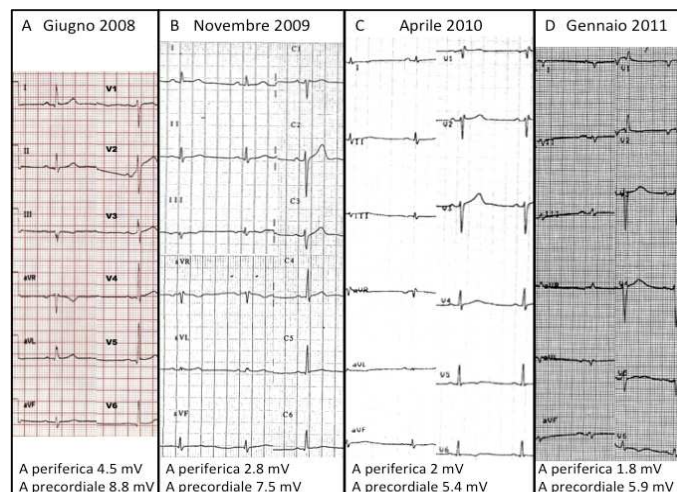


Figura 3. ECG a Giugno 2008, Novembre 2009, Aprile 2010 e Gennaio 2011 del paziente del caso 3. Nell'immagine sono inoltre indicati i valori di ampiezza periferica (A periferica) e precordiale (A precordiale) del QRS.

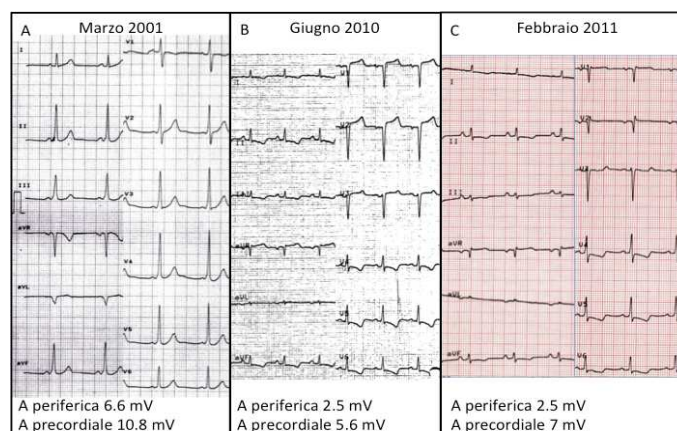


Figura 4. ECG a Marzo 2001, Giugno 2010, Febbraio 2011 del paziente del caso 4. Nell'immagine sono inoltre indicati i valori di ampiezza periferica (A periferica) e precordiale (A precordiale) del QRS.

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;37:413-431.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
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;79:1817-1822.
4. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: immunoglobulin light chain amyloidosis--the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000;130:280-289.
5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;1:45-59.
6. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-596.
7. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998;91:141-157.
8. Miller WL, Wright RS, McGregor CG et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2001;88:813-815.
9. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 4): iv63-66.
10. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M et al. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 1997;134:994-1001.
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;16:25-29.
12. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-1212.
13. Hesse A, Altland K, Linke RP et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J* 1993;70:111-115.
14. Dubrey SW, Cha K, Skinner M et al. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997;78:74-82.
15. Booth DR, Tan SY, Hawkins PN et al. A novel variant of transthyretin, 59Thr-->Lys, associated with autosomal dominant cardiac amyloidosis in an Italian family. *Circulation* 1995;91:962-967.
16. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1046-1051.
17. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995;91:1269-1271.
18. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010;17:48-49.
19. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *American heart journal* 1949;37:161-186.
20. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987;75:565-572.
21. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410-415.
22. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2007;9:617-624.
23. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924-1933.