



## Amiloidosi TTR

### Description

**Maria Briccoli Bati**, Specialista in Neurologia, Specialista in Neurofisiopatologia, Responsabile Ambulatorio per le Malattie Neuromuscolari, SOC Neurologia, Ospedale S. Stefano – Prato.

**Palumbo Pasquale**, Direttore SOC Neurologia Ospedale S. Stefano Prato.

L'amiloidosi da transtiretina (amiloidosi TTR), malattia rara determinata dall'accumulo della proteina transtiretina nei tessuti, può manifestarsi sia in assenza di mutazione nella forma "*wild type*", sia in forma mutata e, dunque, ereditaria.

La forma genetica di amiloidosi da transtiretina è una malattia a trasmissione autosomica dominante ad esordio in età adulta, causata da mutazioni del gene *TTR*. Le mutazioni determinano una alterata sintesi della transtiretina, con riduzione della stabilità della struttura tetrameric nativa e formazione di fibrille di amiloide. La progressiva deposizione delle fibrille di amiloide nei tessuti a livello extracellulare causa un danno d'organo ingravescente e fatale, se la malattia non viene riconosciuta e trattata tempestivamente. Poiché ogni tessuto può essere potenzialmente interessato da questi depositi, la malattia è caratterizzata da una notevole variabilità di espressione clinica.

Esiste una relazione fra il genotipo delle 130 varianti amiloidogeniche ed il fenotipo clinico: alcune varianti si associano a un prevalente interessamento del sistema nervoso periferico, del sistema nervoso autonomo e del sistema nervoso centrale (fenotipo neurologico), mentre altre si caratterizzano per un pressoché esclusivo danno cardiaco (fenotipo cardiaco). Tra i due estremi si collocano peraltro la maggior parte delle mutazioni note, in cui il coinvolgimento neurologico e quello cardiaco sono associati (fenotipo misto). La penetranza della malattia è molto variabile, tanto che molti casi possono apparire sporadici anche quando non lo sono. Questi aspetti comportano frequenti difficoltà diagnostiche; infatti spesso la malattia non è diagnosticata o è diagnosticata in ritardo con conseguente ritardo nel trattamento farmacologico corretto. Accanto alle forme familiari di amiloidosi (hATTR), esistono forme sporadiche di amiloidosi "*wild type*" (wATTR), in cui il deposito dei filamenti di amiloide causa una patologia senile sistemica che colpisce principalmente soggetti di sesso maschile dopo la 6° decade di età. Questa forma coinvolge primariamente il miocardio, ma anche altri organi e tessuti fra cui le strutture legamentose del tunnel carpale. Nella amiloidosi ATTR l'accumulo dei filamenti di amiloide interessa il sistema nervoso periferico (SNP), il sistema nervoso autonomo (SNA) e il sistema nervoso centrale (SNC); il coinvolgimento di queste strutture determina la comparsa di disfunzioni sensoriali, motorie ed autonome che debilitando l'organismo compromettono la qualità di vita del paziente, fino a causarne la morte entro 3-5 anni dall'insorgenza dei primi sintomi. Il coinvolgimento del tessuto nervoso determina la comparsa di sintomi talora molto simili a quelli di altre patologie neurologiche, quale ad esempio la polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP).

In ambito neurologico è perciò piuttosto frequente che la amiloidosi ATTR venga diagnosticata in modo errato.

Le manifestazioni neurologiche più comuni della malattia sono la s. del tunnel carpale (STC) bilaterale, i disturbi disautonomici, la stenosi del canale spinale e, in ambito ortopedico, la rottura spontanea del tendine del muscolo bicipite brachiale. Di queste manifestazioni la sindrome del tunnel carpale (STC) è l'evento più frequente; gli autori riportano una

prevalenza del 15% – 60% della STC in corso di amiloidosi sistemica. L'intrappolamento del nervo mediano al polso, responsabile di disturbi sensitivo – parestesici alle dita della mano, può precedere anche di 10 anni la comparsa della cardiomiopatia amiloidotica; in questi pazienti la storia clinica spesso evidenzia una STC, monolaterale o bilaterale, che anticipa di anni la comparsa delle altre manifestazioni della malattia. La precoce comparsa dei sintomi neurologici della ATTR, rispetto all'interessamento cardiaco, permette di considerarli potenziali "strumenti di screening" per diagnosticare la malattia e prevedere la comparsa della cardiomiopatia amiloidotica prima del suo reale inizio.

Il rilievo clinico e strumentale EMG/ENG di sofferenza del nervo mediano al carpo, in associazione ad altre "Red Flag" cliniche, aiuta a ipotizzare la malattia in una fase precoce e permette di giungere alla diagnosi definitiva, prima che si instauri il temibile coinvolgimento cardiaco. La compromissione del SNP è caratterizzata inizialmente da interessamento delle fibre nervose di piccolo calibro, causa di parestesie, dolore neuropatico e alterazione della sensibilità termica; il coinvolgimento delle fibre del sistema nervoso autonomo determina l'insorgenza di disfunzione erettile precoce, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica e turbe della motilità gastrointestinale. Gradualmente il danno progredisce coinvolgendo anche le fibre nervose di maggiore calibro, sia sensitive sia motorie, con comparsa di una polineuropatia assonale sensitivo-motoria, simmetrica, lunghezza-dipendente. Analogamente a quanto avviene per la STC, la deposizione delle fibrille amiloidotiche a livello del legamento del canale vertebrale causa il suo restringimento con stenosi delle strutture nervose ivi contenute; alcuni studi hanno infatti dimostrato che oltre il 45% dei pazienti anziani sottoposti a chirurgia per stenosi del canale vertebrale presenta deposizione di amiloide a questo livello.

La valutazione neurologica e l'es. EMG/ENG sono importanti strumenti per evidenziare i "campanelli di allarme" che inducono l'operatore a ipotizzare la presenza di una ATTR, permettendo di impostare così un corretto iter diagnostico.

In particolare l'es. EMG/ENG, studiando la funzionalità delle fibre nervose sensitive, motorie e autonome, contribuisce insieme ai sintomi "Red Flag" a porre il sospetto di malattia amiloidotica.

Lo studio EMG/ENG permette inoltre di monitorizzare nel tempo la sofferenza delle fibre nervose, fornendo indicazioni utili per le scelte terapeutiche.

Formulare una diagnosi precoce è una delle sfide più importanti, in quanto oggi sono disponibili terapie "disease-modifying" la cui efficacia è tanto maggiore quanto prima viene intrapreso il trattamento.

I progetti di screening più validi si attuano attraverso la ricerca sistematica della malattia nei contesti in cui il suo riscontro è più probabile, come avviene in corso di STC ad esordio giovanile, STC recidivati dopo trattamento chirurgico, in pazienti con diagnosi di polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) non responsiva alle terapie specifiche o in soggetti con diagnosi di stenosi del canale vertebrale lombare, neuropatie assonali sensitive ecc.

Fortunatamente negli ultimi anni la crescente disponibilità di accesso all'analisi genetica ha permesso di ottenere una notevole riduzione dei tempi diagnostici; questo aspetto è di vitale importanza in quanto attualmente le terapie disponibili sono tanto più efficaci quanto più precocemente intraprese.

Tenendo presente tutti questi aspetti, a partire dal Marzo 2023, i neurologi ed i tecnici di neurofisiopatologia dei servizi di neurofisiopatologia degli ospedali della AUSL Toscana Centro (Osp. Santa Maria Annunziata; Osp. S. Giovanni di Dio, Osp. S. Jacopo – Pistoia; Osp. S. Giuseppe – Empoli; Osp. S. Cosma e Damiano – Pescia; Osp. S. Stefano – Prato) hanno messo a punto un programma di screening condiviso nel tentativo di selezionare il paziente da sottoporre al test genetico nel sospetto di una forma di amiloidosi ereditaria. Lo screening viene effettuato sui pazienti che accedono all'esame EMG/ENG presso i servizi di neurofisiopatologia della AUSL Toscana Centro, previa prenotazione al CUP regionale. Ai pazienti con esame ENG suggestivo di STC è stato pertanto somministrato un questionario con l'intento di rilevare la presenza di altre *Red Flag* altamente suggestive di amiloidosi ATTR.

Gli obiettivi del progetto sono: a) selezionare i pazienti da sottoporre al Test genetico per amiloidosi hTTR, per giungere alla diagnosi certa precocemente rispetto all'interessamento cardiaco; b) effettuare un monitoraggio clinico e/o strumentale dei pazienti risultati negativi al test genetico, ma con sospetto clinico concreto di amiloidosi TTR (almeno tre *Red Flag*), al fine di diagnosticare la forma wATTR. In pratica nella stessa seduta EMG/ENG, una volta documentata la presenza di una STC, viene proposto al paziente di rispondere alle domande di un questionario per individuare la presenza di *Red Flag* suggestive di amiloidosi TTR.

Il questionario prevede domande su:

- storia familiare di neuropatia, soprattutto se associata a scompenso cardiaco;
- dolore neuropatico o disturbi della sensibilità di eziologia non nota;
- s. del tunnel carpale senza cause apparenti, soprattutto se bilaterale;
- disturbi della motilità gastrointestinale di eziologia non nota (es. disfunzione erettile, ipotensione ortostatica, vescica neurologica);
- patologia cardiaca (soprattutto se associata a scompenso cardiaco);
- disturbi del ritmo cardiaco (blocchi atrio ventricolari di origine non chiara);
- inclusi vitreali del tipo a fiocco di cotone;
- Rottura del capo lungo del m. bicipite brachiale.

Successivamente al paziente con STC confermata strumentalmente e con almeno una *Red Flag* positiva viene effettuato, previo consenso informato, il Test genetico per hATTR. L'effettuazione del test genetico si avvale del *Progetto Genilam* nato per potenziare la capacità diagnostica dei centri pubblici tramite l'uso di test di biologia molecolare eseguiti su un campione di DNA di tipo germinale, permettendo di identificare in tempi rapidi la presenza di una mutazione a carico del gene responsabile della sintesi della proteina transtiretina. Nel caso di risultato negativo al tampone, il referto genetico viene inviato al paziente. Nell'eventualità di positività al tampone, il paziente viene convocato in visita per la consegna della diagnosi, viene attivata la consulenza del genetista e sono programmati gli accertamenti diagnostici utili a valutare il grado di avanzamento della malattia per stabilire la prognosi e l'approccio terapeutico più adeguato.

Riteniamo che questo protocollo di lavoro rappresenti un contributo importante alla definizione degli aspetti della malattia ancora non completamente chiariti e, nel contempo, un tentativo di potenziare lo screening diagnostico.

Inoltre il nostro lavoro si inserisce nell'ambito di un approccio multidisciplinare della malattia, trattandosi di un quadro multi sistemico, per una gestione complessiva del paziente.

La validità del nostro progetto di screening è data soprattutto dal fatto che si attua attraverso la ricerca sistematica di possibili casi di malattia in contesti in cui il riscontro è più probabile, come avviene nei laboratori di neurofisiopatologia degli ospedali della AUSL Toscana Centro, dove quotidianamente vengono diagnosticate alcune delle patologie considerate “*Red Flag*” della amiloidosi TTR.

[maria.briccolibati@uslcentro.toscana.it](mailto:maria.briccolibati@uslcentro.toscana.it)

[pasquale.palumbo@uslcentro.toscana.it](mailto:pasquale.palumbo@uslcentro.toscana.it)

## CATEGORY

1. Scienza e professione

### Category

1. Scienza e professione

### Date Created

Novembre 2023

### Author

redazione-toscana-medica

### Meta Fields

Views : 8093

Nome E Cognome Autore 2 : Pasquale Palumbo

Nome E Cognome Autore 1 : Maria Briccoli Bati