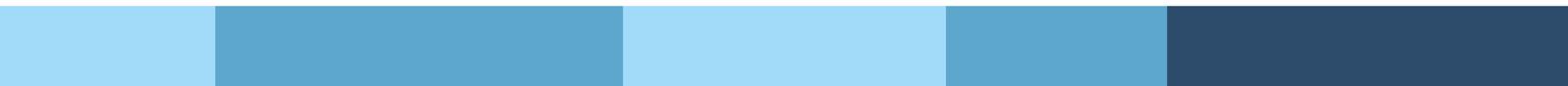
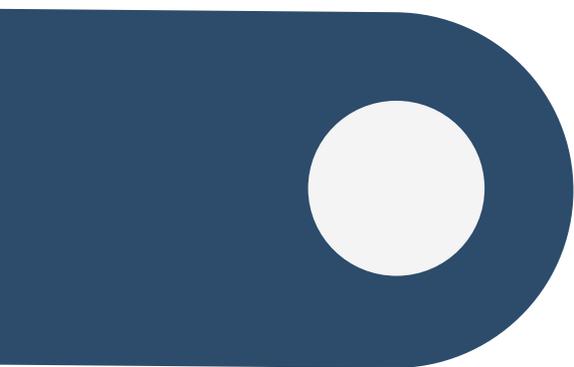


AMYTOUR

**PAZIENTI E MEDICI
DIALOGANO SULL'AMILOIDOSI**





Edito da



Editore: **Rarelab Srl**
Coordinamento editoriale: **Francesco Fuggetta**
Editing e grafica: **Pavlo Romanyuk**

Il presente documento, finito di stampare nel mese di dicembre 2021, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Rarelab Srl e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta a bartoli@rarelab.eu e citazione della fonte.

© **Rarelab**



A cura di

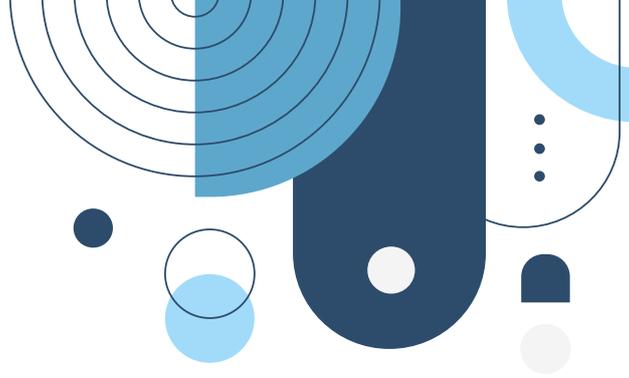


In collaborazione con



Con il contributo non condizionante di





HANNO COLLABORATO ALLA STESURA:

Prof. Marco Canepa

Cardiologo, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS di Genova

Dr. Francesco Cappelli

Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi - AOU Careggi, Firenze

Prof.ssa Paola Mandich

Genetista, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia e Genetica - Università degli Studi di Genova

Prof.ssa Anna Mazzeo

Neurologo, UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari - AOU Policlinico G. Martino di Messina

Professore Associato di Neurologia presso l'Università degli Studi di Messina

Prof. Angelo Maria Minnella

Oftalmologo, UOC Oftalmologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Dr.ssa Laura Obici

Internista, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Dr. Davide Pareyson

Neurologo, Direttore Unità Malattie Neurodegenerative e Neurometaboliche Rare - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Dr.ssa Annalisa Tortora

Gastroenterologa, UOC Medicina e Gastroenterologia, Ambulatorio Malattie Rare Gastroenterologiche ed Epatologiche - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Andrea Vaccari

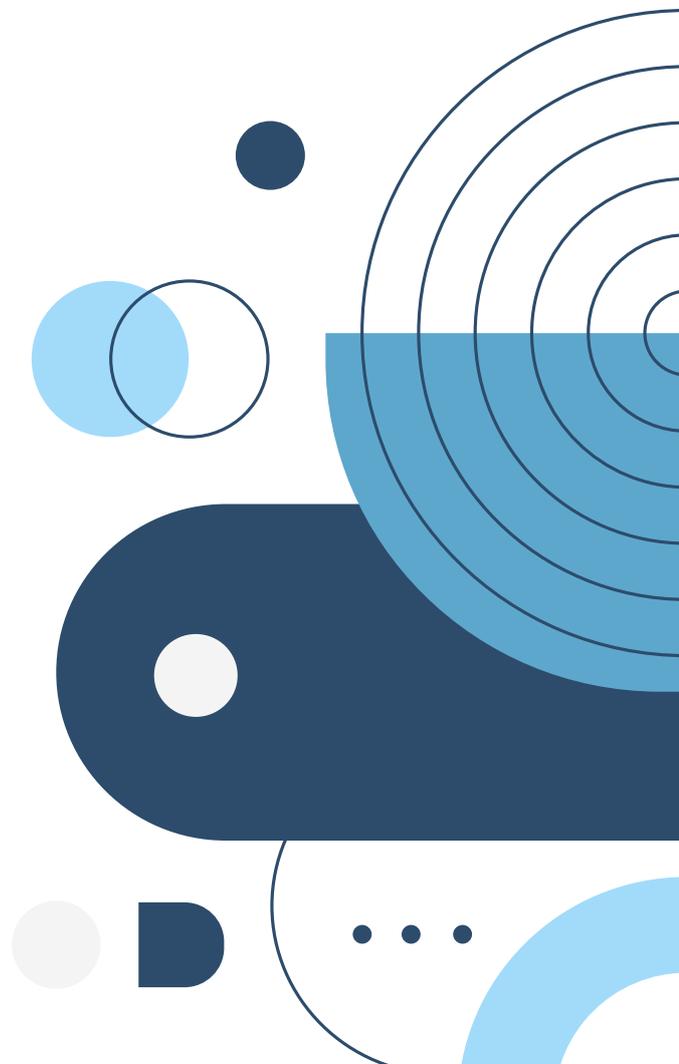
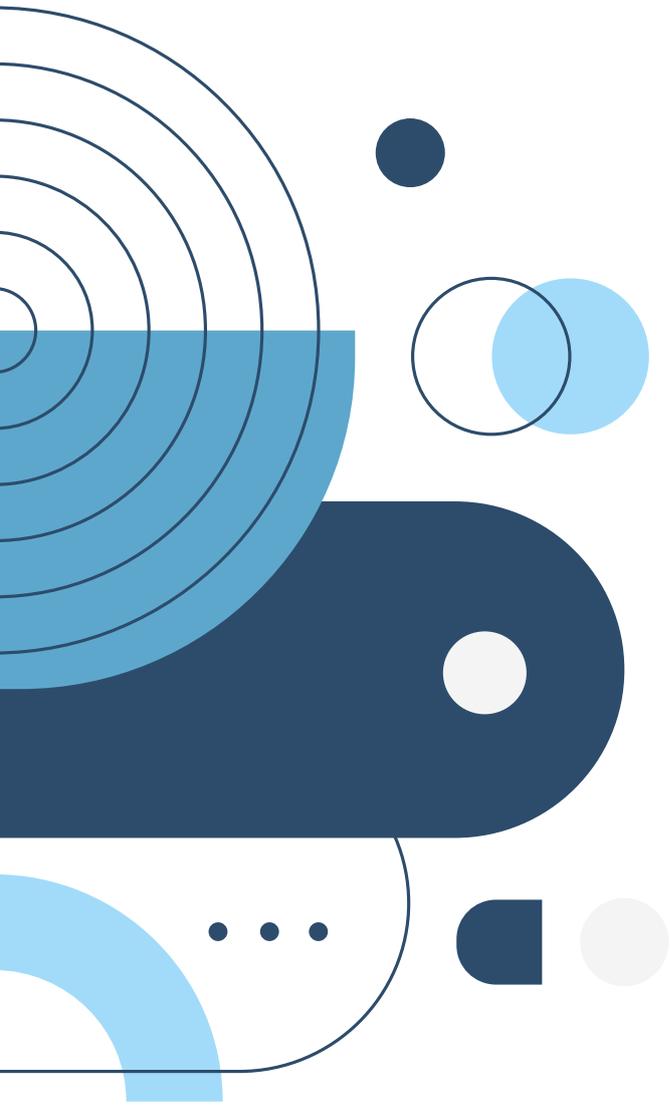
Presidente di fAMY - Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS

Dr. Emanuele Ventura

Fisioterapista

INDICE

Introduzione: il progetto AmyTour	p. 08
L'amiloidosi e le sue diverse forme	p. 10
L'amiloidosi oggi: riconoscerla significa curarla	p. 13
Prof.ssa Anna Mazzeo	
L'amiloidosi cardiaca: diagnosi e gestione pratica	p. 17
Dr. Francesco Cappelli	
Il counselling genetico nell'amiloidosi	p. 22
Prof.ssa Paola Mandich	
Il ruolo del neurologo nelle amiloidosi	p. 26
Dr. Davide Pareyson	
La gestione degli effetti gastrointestinali della malattia	p. 29
Dr.ssa Annalisa Tortora	
Le problematiche oculari nei pazienti affetti da amiloidosi	p. 33
Prof. Angelo Maria Minnella	
I benefici della fisioterapia	p. 37
Dr. Emanuele Ventura	
Terapie disponibili, trial in corso e prospettive future	p. 40
Dr.ssa Laura Obici	
La gestione del paziente con amiloidosi nella pandemia da COVID-19: l'esperienza del Policlinico San Martino di Genova	p. 48
Prof. Marco Canepa	
La gestione del paziente con amiloidosi nella pandemia da COVID-19: l'esperienza del Policlinico San Matteo di Pavia	p. 52
Dr.ssa Laura Obici	
Domande e Risposte	p. 57
Conclusioni	p. 68
Andrea Vaccari	



INTRODUZIONE: IL PROGETTO AMYTOUR

Le proteine sono elementi fondamentali del corpo umano, e concorrono a formare componenti cellulari ed extra cellulari nell'ambito degli organi e dei tessuti: svolgono numerose funzioni, tra cui quella di trasportare altre molecole nel corpo attraverso il sangue. Hanno una struttura tridimensionale che consente lo svolgimento delle loro specifiche funzioni, ma se il processo di ripiegamento che serve a formare questa struttura è errato (misfolding), si origina una proteina con anomalie strutturali che risulta nella maggior parte dei casi insolubile e priva di attività biologica.

È ciò che avviene nelle **amiloidosi**, un gruppo di malattie, ereditarie o acquisite, nelle quali si ha un accumulo di materiale proteico - la cosiddetta sostanza amiloide, spesso in forma di fibrille - all'interno di diversi tessuti e organi. La proteina instabile, "mal ripiegata", può aggregarsi sotto forma di fibrille di amiloide: l'organismo non riesce a degradare questa sostanza, che con il tempo continua a depositarsi finché tessuti e organi perdono progressivamente le loro funzionalità, creando di conseguenza gravi problemi per la salute.

Si tratta, in genere, di patologie multisistemiche che compromettono la funzionalità di vari organi vitali (cuore, reni, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici, occhi) e richiedono quindi un approccio multidisciplinare. Attualmente, la terapia è volta a ridurre e annullare la produzione della proteina in causa: per questo motivo, le cure nei diversi tipi di malattia sono radicalmente diverse. Anche se le amiloidosi sistemiche sono considerate malattie rare, si stima che in Italia ne compaiano ogni anno circa 800 nuovi casi.

Per la maggior parte dei pazienti il rapporto con lo specialista è limitato alle visite periodiche o ai momenti che impongono di affrontare un'urgenza o una nuova manifestazione della patologia. Questo tempo può non essere sufficiente per soddisfare il bisogno di conoscere tutti gli aspetti dell'amiloidosi, per porre domande sulle proprie condizioni cliniche e sulle prospettive future e per essere costantemente aggiornati, al fine di una migliore gestione della patologia.

Per questo motivo l'**Osservatorio Malattie Rare (OMAR)**, in collaborazione con l'**Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS (fAMY)**, ha promosso a partire dal 2018 il progetto AmyTour: una serie di incontri in diverse Regioni con l'obiettivo di affrontare, in un contesto informale e con l'aiuto dei massimi esperti, i diversi aspetti che influiscono sulla vita delle persone affette da amiloidosi.

Nel corso degli anni sono stati organizzati cinque AmyTour: il primo si è svolto a Roma il 15 dicembre 2018, il secondo a Messina il 18 maggio 2019 e il terzo a Milano il 21 settembre 2019. Poi la pandemia ha reso impossibili gli eventi in presenza, così le ultime due edizioni sono state realizzate online, sotto forma di webinar, il 16 ottobre 2020 e il 16 luglio 2021.

Tutti questi incontri hanno avuto il merito di creare un'occasione di confronto aggiuntiva e di rafforzare il dialogo fra medico e paziente. Gli AmyTour sono stati utili a far emergere i bisogni insoddisfatti dei pazienti e a dare risposte ai loro interrogativi, e il gradimento dell'iniziativa è stato sempre dimostrato dalla grande partecipazione da parte dei pazienti e delle loro famiglie.

OMAR e fAMY hanno deciso, perciò, di far nascere il presente Quaderno AmyTour, edito da **RARELAB** con il contributo non condizionante delle aziende farmaceutiche **Pfizer** e **Sobi**. Un documento che riassume i principali temi trattati dai clinici nel corso dei cinque incontri, e che ripropone alcune delle domande rivolte dai pazienti agli specialisti, con le relative risposte. Un ulteriore tassello nel mosaico della consapevolezza di questa malattia rara, indispensabile per poter raggiungere l'obiettivo di una diagnosi e un trattamento precoci.



L'AMILOIDOSI E LE SUE DIVERSE FORME

Si conoscono più di trenta tipologie di amiloidosi, ereditarie o meno, ciascuna causata da una diversa proteina che forma le fibrille. Alcune delle forme più frequenti sono l'amiloidosi AL (da catene leggere immunoglobuliniche), l'amiloidosi AA (infiammatoria/reattiva o secondaria) e l'amiloidosi ATTR (da accumulo di transtiretina).

L'amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) è la forma più comune di amiloidosi sistemica: l'incidenza stimata della malattia è di 10 casi per milione di abitanti per anno. È una forma non ereditaria e in questo caso la sostanza amiloide è formata dalle cosiddette catene leggere, frammenti di anticorpi (immunoglobuline) che sono prodotte nel midollo osseo dalle plasmacellule. Il cuore è tra gli organi dove generalmente si ha il maggiore accumulo di sostanza amiloide, e in questo caso si parla di **amiloidosi cardiaca**, ma possono essere coinvolti anche altri tessuti e organi nello stesso paziente (reni, fegato, sistema nervoso periferico). La malattia colpisce generalmente gli adulti (l'età media alla diagnosi è di 61 anni), e i segni clinici sono legati alla disfunzione dell'organo maggiormente colpito.

L'amiloidosi AA (infiammatoria/reattiva o secondaria) è invece una forma legata alla presenza di uno stato infiammatorio cronico, come nelle malattie autoimmuni, nelle malattie reumatiche o nelle infezioni croniche.

Nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR) la proteina coinvolta è la transtiretina (TTR): prodotta dal fegato, normalmente trasporta la vitamina A (retinolo) e gli ormoni tiroidei nel corpo. In questa forma i depositi possono interessare principalmente il cuore, il sistema nervoso periferico o entrambi i distretti. Ha una prevalenza relativamente alta fra i soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, stenosi aortica a basso flusso e spessore delle pareti cardiache aumentato: è dunque causa di una condizione comune nella popolazione anziana, ma ciò nonostante è ampiamente sottodiagnosticata.

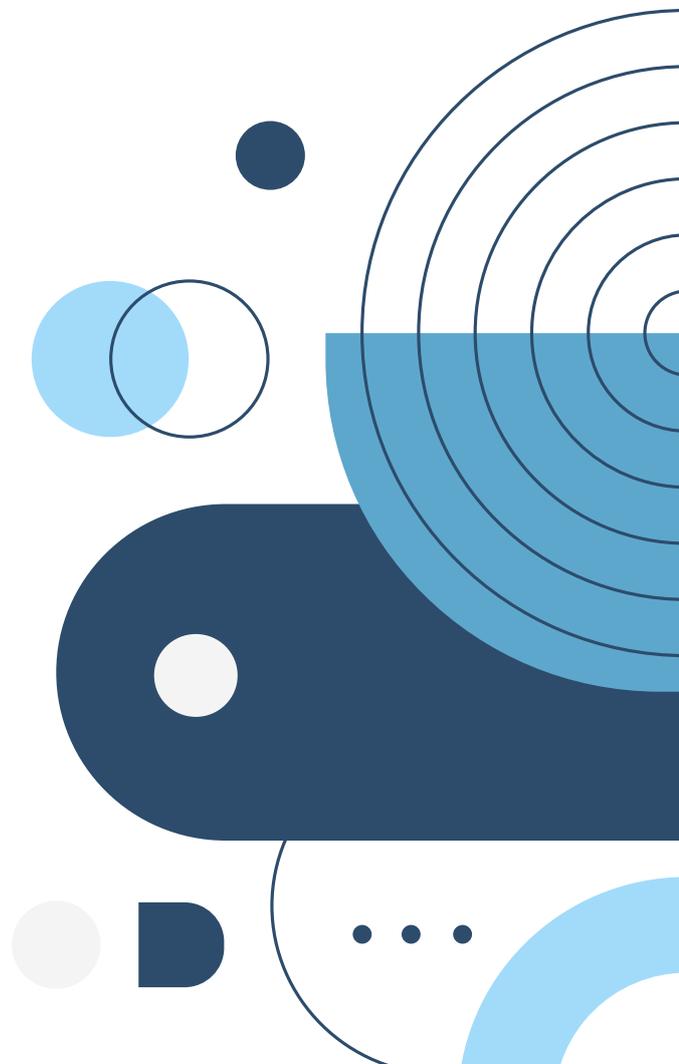
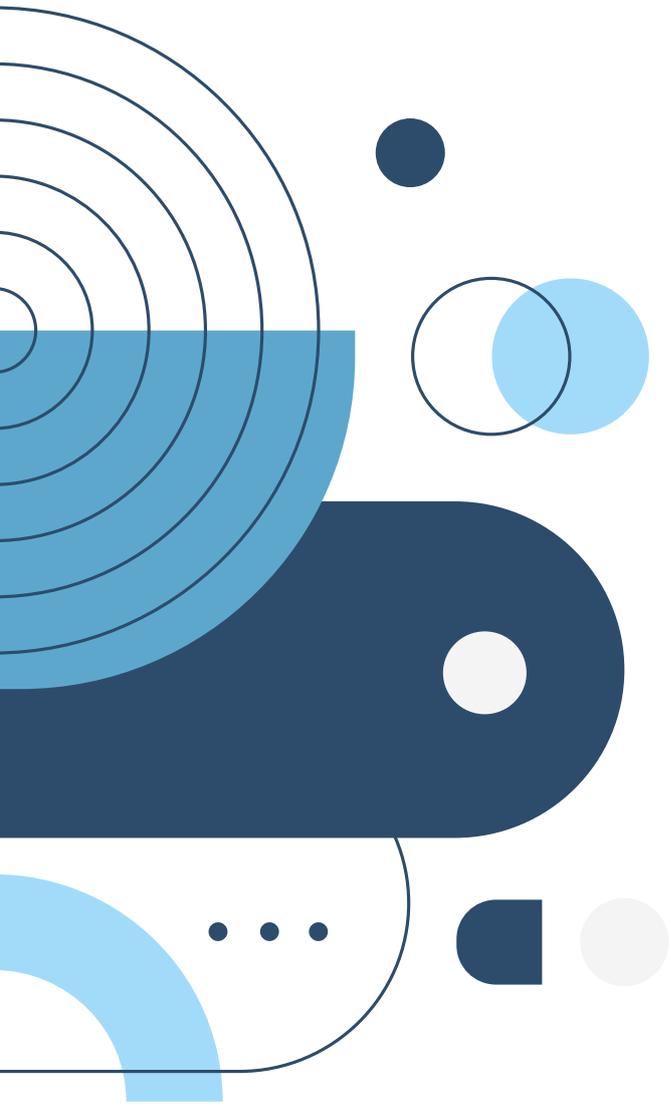
Questa condizione si divide a sua volta in due forme: l'amiloidosi da transtiretina ereditaria (hATTR) o mutata (mATTR) e l'amiloidosi da transtiretina wild-type (wtATTR). La forma ereditaria è una forma autosomica dominante, dove cioè il difetto genetico viene generalmente ereditato da uno solo dei genitori, che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio. La prevalenza è difficile da stabilire a causa delle varie mutazioni di transtiretina osservate nelle diverse aree geografiche e talvolta endemiche in certe regioni, tuttavia recenti stime a livello europeo indicano una prevalenza pari a meno di 1 caso su 100.000 abitanti.

L'amiloidosi da transtiretina wild-type è una forma non ereditaria, in passato detta amiloidosi cardiaca senile, perché colpisce in particolare i maschi di età superiore ai 65 anni. Anche se la sua esatta prevalenza non è nota, è pressoché certo che sia la principale causa di amiloidosi cardiaca, in particolare nell'anziano, e potrebbe associarsi a fino il 10% dei casi di scompenso cardiaco in questi pazienti. I depositi di amiloide sono diffusi nell'intero organismo, anche se la malattia si manifesta clinicamente per lo più a livello del cuore, con gradi variabili di scompenso cardiaco.

La deposizione di questa sostanza nel tessuto muscolare del cuore comporta una serie di problemi: incrementa lo spessore delle pareti dei ventricoli, che diventano più rigide, ne riduce l'efficienza contrattile e ne altera il rilasciamento. A parte il tessuto miocardico, l'infiltrazione può coinvolgere anche le valvole cardiache e il sistema di conduzione dello stimolo elettrico, modificandone il corretto funzionamento.

Le altre due principali manifestazioni osservate sono la sindrome del tunnel carpale (la compressione del nervo mediano a livello del polso) e la stenosi del canale midollare lombare (la compressione dei nervi a livello lombare), che generalmente si presentano già alcuni anni prima della sintomatologia cardiologica.





L'AMILOIDOSI OGGI: RICONOSCERLA SIGNIFICA CURARLA

Prof.ssa Anna Mazzeo

Neurologo, UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari – AOU Policlinico G. Martino di Messina
Professore Associato di Neurologia presso l'Università degli Studi di Messina



Le amiloidosi sono malattie cosiddette “conformazionali”, in cui la struttura di talune proteine, anche fisiologiche, può andare incontro a delle alterazioni. Questo può avvenire in seguito a mutazioni genetiche, processi di invecchiamento, oppure perché queste proteine sono presenti nel sangue con una concentrazione elevata. Nel caso delle amiloidosi ereditarie si verificano delle mutazioni del gene che codifica per la proteina detta transtiretina.

La transtiretina è prodotta dal fegato e ha la funzione di contribuire al trasporto della vitamina A. Ha struttura omotetrameric, poiché costituita da quattro monomeri. A seguito della mutazione la transtiretina si “destabilizza” e perde la sua struttura normale, dando luogo alla formazione dei depositi di sostanza amiloide che, accumulandosi nel tempo nei tessuti, determinano una disfunzione degli organi colpiti.

Aver compreso in parte i meccanismi patogenetici dell'amiloidosi ha permesso negli ultimi anni ai ricercatori di mettere a punto delle molecole ad azione terapeutica la cui efficacia ha modificato notevolmente la storia naturale di questa malattia. In epoca pre-terapia farmacologica, infatti, la patologia progrediva rapidamente, determinando la morte nell'arco di 10-15 anni dopo l'esordio. Il primo farmaco che è stato messo in commercio nel 2011 per l'amiloidosi da transtiretina è stato il tafamidis, molecola che agisce legandosi alla transtiretina, stabilizzando la molecola e riducendo la produzione di amiloide, quindi rallentando la progressione della malattia. Oggi abbiamo a disposizione anche altri due farmaci che utilizzano un approccio diverso, cioè sopprimono la sintesi di transtiretina con il silenziamento del gene a livello epatico. Questi sono il patisiran, che si basa sul meccanismo dell'RNA interference, e l'inotersen, che è un oligonucleotide antisense.

In un nervo sano i diversi tipi di fibre permettono al nervo di svolgere le sue funzioni, quali quella del movimento e della sensibilità; in presenza di accumuli di amiloide le fibre nervose sono danneggiate, dando luogo alla comparsa di disturbi della sensibilità, della motilità e della deambulazione. La presenza di amiloide nei tessuti può essere dimostrata con l'utilizzo di una colorazione chiamata "rosso Congo" in alcuni tessuti dopo biopsia, ad esempio del grasso periombelicale. È importante che il clinico sospetti questa patologia, oggi curabile, così da arrivare alla diagnosi in una fase quanto più precoce possibile. Negli ultimi anni, la possibilità di condurre un test genetico ha consentito di fare la diagnosi anche quando la malattia non si è ancora manifestata; l'indagine è di facile esecuzione e ha portato alla scoperta di molti più casi rispetto al passato.

L'amiloidosi da transtiretina è una malattia genetica ed è la forma più frequente di amiloidosi ereditaria. La sua modalità di trasmissione è autosomica dominante, per cui una coppia nella quale un genitore è affetto ha il 50% di possibilità che i figli possano ereditare il gene mutato, e chi è portatore della mutazione ha un'elevata probabilità di sviluppare la malattia. Classicamente questa condizione si manifesta con una neuropatia: i pazienti affetti, nelle fasi iniziali, possono sperimentare alterazioni della sensibilità come il formicolio e l'intorpidimento, soprattutto nelle parti distali come le mani o i piedi; poi, con il tempo, si manifestano i disturbi della forza, quindi la debolezza e la stanchezza. Spesso coesistono i cosiddetti disturbi autonomici (quali ad esempio ipotensione ortostatica, disturbi dell'alvo con diarrea, stitichezza, alterazioni della sudorazione, impotenza, sincope) che sono molto importanti e ai quali bisogna prestare molta attenzione per riconoscere questa malattia.

Nei nostri nervi, infatti, oltre alle fibre deputate alla sensibilità e alla funzione motoria, vi sono anche le fibre autonome, le quali regolano le funzioni che non dipendono dalla nostra volontà. Queste fibre sono spesso coinvolte nelle amiloidosi.



L'amiloidosi ereditaria legata a mutazioni del gene transtiretina è diffusa in tutto il mondo, dove ci sono anche delle zone endemiche per tale patologia come la Svezia, il Portogallo e il Giappone. Ormai sono numerose le mutazioni descritte. Vi sono delle correlazioni tra il genotipo (tipo di mutazione) e il fenotipo (le manifestazioni cliniche della malattia). A seconda della mutazione, infatti, può prevalere il coinvolgimento di un organo piuttosto che un altro (come il cuore, il sistema nervoso o entrambi); alcune mutazioni possono anche coinvolgere il rene, il sistema nervoso centrale, altre si manifestano con problemi a carico dell'occhio, e così via.

È una malattia multisistemica e può determinare la comparsa di svariati sintomi, cosa che può ritardare la diagnosi corretta, sebbene il cuore e il sistema nervoso periferico siano gli organi più frequentemente coinvolti. Come già detto, i pazienti possono anche manifestare disturbi a carico del tratto gastrointestinale (alterazioni dell'alvo, stitichezza o diarrea), dell'apparato genito-urinario, della sfera sessuale (impotenza) e della vista, oltre a calo ponderale e anomalie nella sudorazione.

I neurologi devono prestare attenzione alle cosiddette “red flag”, cioè i campanelli d'allarme la cui presenza deve alertare il clinico. Il sospetto deve nascere sempre in presenza di una neuropatia periferica che progredisce o non risponde alle terapie, soprattutto se associata al coinvolgimento di altri organi. Un altro campanello d'allarme è la sindrome del tunnel carpale che, pur essendo una condizione molto diffusa anche nei soggetti normali, si riscontra spesso nei pazienti con amiloidosi, anche diversi anni prima che la diagnosi sia posta.



Purtroppo la diagnosi di amiloidosi ereditaria viene spesso posta quando la neuropatia è in fase avanzata. Il ritardo diagnostico, a tutt'oggi, può arrivare addirittura fino a 4-5 anni, che è un tempo troppo lungo. Infatti, se si vogliono evitare dei danni irreversibili agli organi colpiti, è importante iniziare precocemente il trattamento con le nuove terapie oggi disponibili.

In Italia sono state descritte differenti mutazioni. Il Centro per lo Studio delle Malattie Neuromuscolari che ha sede presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina ha documentato negli ultimi 20 anni oltre 200 casi di pazienti con amiloidosi. In Sicilia le mutazioni sono distribuite in maniera diversa a seconda delle aree geografiche e vi sono cluster di famiglie in zone come Noto, Avola e Siracusa, ma anche Licata, Agrigento e la Sicilia settentrionale. Recentemente sono stati valutati pazienti portatori di una nuova mutazione, con fenotipo prevalentemente cardiaco, che risulta essere la più frequente negli Stati Uniti e negli afroamericani. Questo dimostra come anche nel nostro territorio l'amiloidosi sia una malattia molto eterogenea sia dal punto di vista genetico che clinico.

La diffusione della consapevolezza di questa patologia e la sempre più approfondita conoscenza dei meccanismi patogenetici rappresentano un'arma importante per la diagnosi e la cura di una malattia fino a poco tempo fa pressoché incurabile.



L'AMILOIDOSI CARDIACA: DIAGNOSI E GESTIONE PRATICA

Dr. Francesco Cappelli

Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi
AOU Careggi, Firenze



L'amiloidosi cardiaca è caratterizzata dalla deposizione della proteina amiloide all'interno del muscolo: questa sostanza può essere considerata come una componente duro-elastica che ispessisce le pareti del cuore, lo rende più rigido e va a inficiare la sua capacità, sia contrattile che di rilasciamento. Questo ispessimento del cuore può essere diagnosticato in molti modi, ovviamente tenendo conto del paziente, che deve rimanere al centro del nostro processo diagnostico.

Non esiste un singolo esame che ci può dire con certezza che quel cuore è affetto da un tipo specifico di amiloidosi: noi dobbiamo innanzitutto sospettare. Una volta che abbiamo sospettato che un paziente possa avere questo tipo di malattia, abbiamo a disposizione tutta una serie di possibili esami di imaging che ci permettono di porre definitivamente la nostra diagnosi.

Da un punto di vista cardiologico, i tre esami che ci permettono di approfondire la diagnostica sono l'ecocardiografia, che spesso è il primum movens che di solito porta al sospetto di questa patologia; la risonanza magnetica come esame di conferma, che ci permette di valutare la presenza dell'amiloide all'interno del cuore; e la scintigrafia, che negli ultimi anni ha ricoperto un ruolo di grandissimo rilievo, sia per quanto riguarda la diagnosi, sia per quanto riguarda soprattutto la capacità di indirizzare verso un tipo specifico di amiloidosi.

Tuttavia, dobbiamo focalizzarci anche sui segni e i sintomi che possono svelare questa patologia prima che compaia una importante infiltrazione cardiaca. Negli ultimi tempi noi cardiologi stiamo rivalutando ciò che ci insegnavano i nostri maestri: non dobbiamo concentrarci soltanto sul nostro organo guida, ma dobbiamo guardare il paziente nella sua interezza.



La deposizione dell'amiloide all'interno del cuore, oltre ad incrementare le dimensioni del cuore stesso e delle pareti, lo indurisce e lo rende meno performante. Questa riduzione di performance del cuore provoca una condizione che si chiama scompenso cardiaco, cioè un'alterazione della struttura e della funzione cardiaca che porta a un'insufficiente funzione di pompa del cuore. Come conseguenza, gli organi e i tessuti ricevono quantità insufficienti di sangue per le loro esigenze metaboliche.

I sintomi principali sono la mancanza di respiro, la stanchezza, la difficoltà nella digestione, la sensazione di gonfiore addominale. Fra i segni più comuni vi è il gonfiore delle gambe, un edema che si va a formare dalla porzione distale degli arti per poi risalire, quindi iniziando dalle caviglie e proseguendo verso le ginocchia. Altri segni che possiamo trovare sono il gonfiore delle vene del collo, che noi chiamiamo turgore giugulare, oppure la distensione dell'addome, che assume una rotondità innaturale e prende un aspetto chiamato batraciano, ossia simile a quello di una rana.

Come riconoscere questi sintomi? Sicuramente la fatica, la difficoltà a respirare e a portare a termine sforzi che precedentemente erano ben tollerati è un forte indicatore del fatto che stiamo andando verso una fase di disfunzione cardiaca e di scompenso. Anche la tosse stizzosa - una tosse che non passa, che compare spesso quando ci si sdraia in posizione supina, e che migliora mettendosi seduti - è un forte indicatore che il cuore in quella fase non riesce a pompare abbastanza sangue, che si sta raccogliendo del liquido nei polmoni. Nella mia esperienza con i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca, anche la nausea, la perdita di appetito, la difficoltà ad assumere cibo, a digerire e ad alimentarsi regolarmente sono tutti segnali che qualcosa non va.



I segni sono abbastanza facili da individuare anche per il paziente stesso, e possono aiutarlo a capire se quella fase di stabilità che aveva fino a un po' di tempo prima sta andando a modificarsi. Sicuramente l'incremento del peso corporeo è un'indicazione che sta ritenendo liquidi, quindi c'è qualcosa che non va e quella fase di benessere sta cambiando. Altri segnali possono essere la comparsa di un edema negli arti inferiori, il gonfiore delle vene del collo o un'anomala e innaturale distensione dell'addome.

Vorrei fornire alcune indicazioni pratiche rivolte ai pazienti che sono affetti da questa malattia: dovete innanzitutto avere un buon rapporto con il personale sanitario, che deve essere un punto di riferimento che vi può aiutare a gestire la terapia, l'alimentazione o l'assunzione di liquidi, a prevenire o anche a bloccare situazioni di scompenso nelle fasi iniziali, e quindi a evitare un peggioramento della malattia. Un rapporto di fiducia e collaborazione sarà utile per seguire con attenzione le istruzioni che vi vengono date e per assumere con regolarità la terapia farmacologica.

Il peso corporeo è fondamentale in un paziente affetto da scompenso, e a maggior ragione in soggetti affetti da amiloidosi cardiaca: un paziente con una malattia che coinvolge il cuore e che ne riduce la sua funzionalità deve sapere che si deve pesare tutti i giorni, alla stessa ora, vestito più o meno nello stesso modo; deve inoltre annotare il peso e valutare come evolve nel corso dei giorni e dei mesi. Se l'incremento del peso è progressivo e continuativo, deve contattare il proprio medico o il personale dedicato per valutare se è necessario modificare la terapia, e in che modo.



La nutrizione è molto importante, in parte per prevenire i peggioramenti clinici e in parte per far sì che l'organismo continui a lavorare in uno stato di benessere. Essendo presente una ritenzione di liquidi nel corpo, occorre ridurre la quantità di liquidi che vengono assunti, portandoli a non più di un litro e mezzo al giorno, per aiutare l'organismo a non sovraccaricarsi. Il sodio, quindi il sale da cucina, aiuta questo erroneo meccanismo di ritenzione idrica, quindi noi raccomandiamo ai nostri pazienti di non assumerlo in eccesso: questo non significa solo non aggiungere sale negli alimenti, ma anche scegliere degli alimenti che non abbiano un eccesso di sodio al loro interno, come possono essere i formaggi molto stagionati, gli insaccati o le patatine. L'alcol in eccesso è un inibitore della funzione cardiaca, quindi dovrebbe essere evitato.

D'altro canto, i soggetti affetti da amiloidosi spesso tendono ad avere quella che chiamiamo una cachessia, cioè una riduzione del peso corporeo e della massa muscolare, che collabora insieme alla disfunzione del cuore a ridurre le loro capacità funzionali, ovvero ciò che può essere fatto nella vita. È importante che i nostri pazienti sappiano che devono avere una dieta equilibrata ma ricca di nutrienti e ricca in parte anche di proteine, che li aiuti, insieme a una corretta attività fisica, a mantenere un corretto trofismo muscolare. Se i muscoli vengono mantenuti, riusciranno a conservare una buona capacità funzionale che sarà utilissima per preservare la loro qualità di vita.

Anche l'esercizio fisico è essenziale: molti studi hanno dimostrato come nello scompenso cardiaco fare un'attività fisica blanda ma regolare sia assolutamente utile, sia dal punto di vista prognostico, sia per quanto riguarda la riduzione delle riacutizzazioni dello scompenso. Questa attività quotidiana deve tuttavia rimanere al di sotto della soglia che riesce a scatenare i sintomi: sapendo più o meno quando compare la difficoltà a respirare, il paziente deve rimanere sotto quella soglia.



Quindi, come gestire lo scompenso cardiaco da amiloidosi? Possiamo usare un piccolo vademecum con tre codici e colori, per far capire ai pazienti come dev'essere la gestione quotidiana della malattia per cercare di minimizzare la sintomatologia e rendere migliore la loro capacità funzionale, compatibilmente con il loro stato. Il primo colore è il verde: va tutto bene, il paziente non ha difficoltà a respirare, non ha preso peso, non ci sono edemi, non ha dovuto ridurre le proprie attività quotidiane perché sono comparsi dei sintomi che gli davano noia. In questo caso la situazione è stabile e può stare tranquillo.

La gialla è una situazione intermedia, che merita attenzione: è corretto cominciare a pensare di contattare il proprio referente se è comparsa tosse, sono comparsi edemi o il paziente ha cominciato a prendere peso (più di un chilo e mezzo nell'arco di 48-72 ore). Ci sono sintomi che dal mio punto di vista possono essere ancora più preoccupanti: ha dovuto aggiungere più di un cuscino per dormire la notte, perché stando sdraiato ha tosse o non riesce a respirare, oppure ha iniziato ad avere un'importante difficoltà a respirare per fare piccoli movimenti o attività quotidiane che prima riusciva a fare. In questo caso vuol dire che forse si sta instabilizzando, e quindi è importante ricontrollare la terapia diuretica, e magari incrementarla temporaneamente, per cercare di riportare indietro l'orologio e ristabilizzarlo prima che si vada troppo avanti e sia necessario un ricovero ospedaliero.

Se invece la mancanza di respiro compare anche a riposo, se il paziente avverte un anomalo dolore toracico, se non riesce a dormire perché deve per forza stare seduto o perché sdraiandosi compare un affanno, una difficoltà respiratoria che non recede, oppure se il peso è cresciuto di più di tre chili in tre giorni e non accenna ad invertire questa tendenza, siamo in una zona di pericolo. Deve assolutamente contattare il proprio medico perché è una situazione che merita un cambio di terapia: probabilmente un incremento della terapia diuretica, semplicemente aumentando il dosaggio delle compresse; se così non si ottiene un miglioramento clinico, una riduzione del peso o un'efficacia soddisfacente, potrebbe essere necessario richiedere un accesso ospedaliero.



IL COUNSELLING GENETICO NELL'AMILOIDOSI

Prof.ssa Paola Mandich

Genetista, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia e Genetica
Università degli Studi di Genova



Da medico genetista, sono da sempre impegnata sul fronte della consulenza genetica ed è un tema che ho nel cuore. Oggi vorrei fare un focus più specifico sulla consulenza genetica nell'amiloidosi familiare, non solo nel paziente – perché è ovvio che il paziente è l'attore principale, la persona che vediamo in prima battuta – ma all'interno di una famiglia. Infatti, nella fase in cui il clinico identifica un possibile paziente con amiloidosi e lo invia in consulenza per il test genetico, è importante che ci sia una raccolta accurata dell'anamnesi familiare e di tutti i segni e sintomi che possiamo correlare all'amiloidosi e che ci permettono di differenziare tra le forme da transtiretina e le altre forme, che vanno sempre considerate in diagnosi differenziale. Nel momento in cui raccogliamo l'anamnesi, dobbiamo chiedere alle persone alcune informazioni sui loro familiari (genitori, figli, fratelli o sorelle): immediatamente estendiamo la nostra attenzione dal rischio per il paziente al rischio per la famiglia.

Non si può quindi prescindere dal fatto che la consulenza genetica non è fatta a una persona, ma a una famiglia. Nel momento in cui vediamo il paziente gli proponiamo dunque di estendere queste informazioni ai suoi familiari e ci proponiamo come persone che possono aiutarlo a comunicare il rischio di malattia, il tipo di malattia, a proporre e gestire il test genetico. Eventualmente, a seconda del tipo di patologia e del rischio di una malattia grave e incurabile (cosa che non si configura al momento con quello che è oggi l'amiloidosi familiare, ma è un'evenienza che, come genetisti, abbiamo spesso di fronte), possiamo valutare il rischio procreativo e le possibili opzioni. Queste, per fortuna, non si limitano solo alla diagnosi prenatale: oggi gli avanzamenti della tecnologia e soprattutto il cambiamento nella legislazione italiana ci permettono di proporre alle giovani coppie un percorso di test genetico pre-impianto che consente quindi una scelta consapevole senza dover affrontare un'interruzione di gravidanza, un momento che è sempre molto difficile nella vita di una coppia.

Ci tengo a dire che il test genetico, quello per cui spesso viene visto il genetista come riferimento, non è una procedura di laboratorio: il paziente per noi non è una provetta che arriva in laboratorio, e il test è un qualcosa che è iscritto in un processo molto più ampio, del quale la consulenza genetica è sostanzialmente il contenitore. All'interno della consulenza genetica occorre fornire alla famiglia tutte le informazioni necessarie per arrivare a una decisione, valutare l'appropriatezza dell'esecuzione di un test genetico e discutere tutte le possibili implicazioni (banalmente anche quando viene fatto il test, come viene fatto, come verrà restituito, in che contesto): solo a questo punto si potrà avere davvero un consenso che non è solo informato ma è anche libero e consapevole. In realtà, quindi, il momento del consenso non è un momento puntiforme all'interno della consulenza, ma è la conclusione di un lungo processo che dipende dal rapporto che si crea fra il consulente e le persone che ha di fronte.

Tutto questo sfocia poi nel prelievo e nel test genetico: il laboratorio dovrà dare un'interpretazione accurata e aggiornata dei risultati, che dovrà essere restituita al paziente o alla famiglia in consulenza per una rivalutazione clinica. Ruolo finale del processo di consulenza è l'invio a un corretto follow-up ed eventualmente al trattamento e al supporto alla famiglia. Per ciò che riguarda il test genetico per l'amiloidosi familiare, si distinguono tre contesti: il test diagnostico, il test presintomatico e la diagnosi prenatale. Oggi vorrei parlare in particolare del test presintomatico, perché è spesso l'argomento più spinoso: secondo la legge italiana, per le malattie in cui l'età d'esordio è l'età adulta, può essere chiesto solo da persone a rischio, maggiorenni, che appartengono a famiglie con una patologia ereditaria per la quale sono a rischio importante. Il test presintomatico è un momento importante, sia per la decisione da prendere, sia nell'affrontarlo, per cui è fondamentale che venga offerto in un contesto di tipo multidisciplinare dove ci dev'essere una regia, che ha il compito di garantire che tutti gli altri colleghi lavorino in maniera coordinata.

Questa figura può essere il genetista medico, un altro specialista o eventualmente la persona che ha più esperienza (dipende da come è strutturata la situazione locale e da quali sono le figure professionali coinvolte).



Le persone, generalmente, chiedono il test genetico presintomatico quando non sono più in grado di reggere l'incertezza e vogliono conoscere il proprio destino. Vengono a chiederci delle informazioni importanti per poter affrontare delle scelte: spesso hanno un familiare malato di amiloidosi e vogliono capire se sono a rischio, se anche loro hanno la mutazione, se e quando svilupperanno la malattia, quale sarà la sintomatologia predominante, come avverrà la progressione e quali saranno le ricadute sulle dinamiche familiari e sugli aspetti lavorativi e assicurativi. Tutto questo dev'essere affrontato e discusso col paziente. Questo era lo stato dell'arte fino a qualche anno fa: poi tutto è cambiato, perché sono arrivate le terapie. Oggi, infatti, ci troviamo di fronte a una patologia che al contrario di altre forme geneticamente determinate permette di effettuare una terapia che è efficace quando avviata negli stadi precoci di malattia, e anche nel nostro centro di Genova le richieste di test presintomatici stanno aumentando in maniera sensibile grazie al fatto che possiamo offrire delle valide terapie a queste persone.

Con il cambiamento di questo scenario, dunque, nel 2018 ci siamo chiesti: nel contesto di una patologia per la quale non solo ci sono le terapie ma stanno anche migliorando molto rapidamente, offrendo alle nuove generazioni una prognosi completamente diversa, possiamo ancora considerare valide le regole che abbiamo stabilito, cioè le **linee guida** che utilizziamo per il test presintomatico di patologie attualmente incurabili? Da questa domanda è iniziato un lavoro che ha confrontato le esperienze di diversi centri italiani, le loro risorse e i requisiti minimi (perché dobbiamo comunque partire dalla realtà), e che è sfociato nel 2020 nelle **nuove raccomandazioni per il test presintomatico per l'amiloidosi da transtiretina**. Tutto questo ha permesso di rendere l'offerta più omogenea nelle diverse Regioni e quindi di essere più eticamente corretti nei confronti di persone che in tutta Italia hanno la stessa patologia ma che risentono di una disomogeneità di offerta sia nel test genetico che nel protocollo per il test presintomatico.

Perciò ci siamo domandati quali fossero le cose veramente importanti, quelle che ogni centro che propone il test genetico per la transtiretina deve poter offrire. In realtà, poi, non sono cose così complesse, e oggi, probabilmente, molti centri sono in grado di garantire questi requisiti minimi. In particolare, è molto importante avere all'interno di ogni centro un singolo referente clinico: i pazienti e le famiglie devono avere una persona sola alla quale potersi riferire, e non devono essere mandati da un professionista all'altro senza avere la possibilità di interfacciarsi con chi è realmente responsabile del loro follow-up clinico successivo al test. Inoltre, deve essere offerta una valutazione multidisciplinare pre-test, post-test e un regolare monitoraggio alle persone che hanno effettuato un test presintomatico, a partire da dieci anni prima rispetto a quella che dovrebbe essere l'età di insorgenza della malattia sintomatica, prevista in base alle caratteristiche della mutazione presente nella famiglia.

Il centro, inoltre, deve essere in grado di prendere in cura i portatori presintomatici, rispondere alle loro necessità di tipo psicologico e supportarli anche da questo punto di vista: avere una diagnosi di futura malattia, con tanto tempo davanti prima di svilupparla, può creare dei problemi di confronto e di quotidianità con la persona malata all'interno della famiglia o ad esempio con gli altri familiari che sono risultati sani; dopo il risultato del test, quindi, ci può essere la necessità di un adattamento psicologico. In conclusione, credo che fra queste raccomandazioni, condivise da tutti i centri italiani per l'amiloidosi, quella più importante sia la presenza di un'équipe multidisciplinare e la possibilità di condividere e di confrontarsi. Avere di fronte tanti colleghi e poter imparare da loro è un'esperienza estremamente arricchente: il lavoro d'équipe si impregia ad ogni incontro, e questo valore ritorna alle persone alle quali abbiamo il dovere di dare risposte, che sono sempre i nostri pazienti e le loro famiglie.



IL RUOLO DEL NEUROLOGO NELLE AMILOIDOSI

Dr. Davide Pareyson

Neurologo, Direttore Unità Malattie Neurodegenerative e Neurometaboliche Rare
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano



L'amiloidosi da transtiretina è una malattia multisistemica che interessa diversi organi e nella quale la neuropatia è un sintomo presente in molti casi, in particolare nella forma ereditaria: per questo il ruolo del neurologo è importante fin dalla diagnosi, in quanto l'esordio avviene frequentemente con sintomi provocati dalla neuropatia e dalla disautonomia. Il problema è che il neurologo la ritiene una malattia rara, e quindi nella pratica clinica corrente non pensa a questa diagnosi. L'altro problema è che la neuropatia che ha in mente il neurologo è quella della forma "portoghese" di amiloidosi, che ha delle differenze rispetto a quella che vediamo in Italia: quella "portoghese" è una neuropatia del giovane, qui invece più frequentemente colpisce l'età medio-avanzata. In Portogallo coinvolge da subito e prevalentemente le piccole fibre e quindi è caratterizzata da dolore e disautonomia, invece in Europa e in Italia coinvolge tutte le fibre e sin dall'inizio tende a presentarsi in modo aspecifico come una neuropatia sensitivo-motoria, comportandosi come molte altre neuropatie. La diagnosi, insomma, non è facile, ma sta diventando sempre più frequente, anche grazie alla diffusione della conoscenza della malattia fra i neurologi.

Il problema è che fra l'esordio e la diagnosi passano in media tre o quattro anni: un tempo molto lungo, ed è tutto tempo sottratto alla terapia. Oggi, infatti, abbiamo delle terapie efficaci, e tanto prima sono applicate tanto maggiore è la probabilità di arrestare la malattia a un basso grado di disabilità. Ci sono altri dati che dobbiamo tenere presenti: l'amiloidosi è più frequente nei maschi rispetto alle femmine, per ragioni che ancora non conosciamo. Per fortuna non tutti quelli che hanno il gene mutato sviluppano la malattia e la penetranza è età-dipendente: i giovani hanno basse probabilità di manifestarla, e con il passare dell'età aumenta anche la probabilità di sviluppare la malattia. Il neurologo, quindi, ha il compito di raccogliere con molta accuratezza la storia personale e la storia familiare del paziente, e deve pensare all'amiloidosi quando ha di fronte un paziente con neuropatia, anche se con presentazione aspecifica, soprattutto se il decorso è rapido.

Nel corso della visita lo specialista deve indagare la storia personale, chiedere se ci sono altri sistemi interessati (essendo una malattia multisistemica) e se c'è un problema cardiaco, renale, oculistico, etc. Deve accertare poi la situazione familiare e chiedere al paziente se in famiglia qualcuno ha avuto una cardiopatia o una malattia neurologica. Quindi deve fare il punto della situazione e avviare le indagini strumentali, sia neurologiche che non neurologiche, necessarie ad arrivare alla diagnosi, e se ha un ragionevole sospetto deve avviare il test genetico: è il modo più sicuro e certo di avere la diagnosi, è effettuato in vari centri e ormai è anche poco costoso.

Le biopsie a scopo diagnostico sono state molto importanti in passato, e lo sono ancora, ma ormai, in presenza del sospetto di neuropatia da amiloidosi, la tendenza è quella di fare direttamente il test genetico. Queste sono dunque le raccomandazioni che facciamo al neurologo che ha a che fare con l'amiloidosi genetica. Tutto ciò consente, una volta fatta la diagnosi, di avviare rapidamente la terapia specifica insieme a quella sintomatica: il dolore neuropatico può essere un problema e il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo provoca una serie di sintomi che possono essere corretti e contrastati. Il neurologo, insomma, deve inserirsi e coordinarsi con gli altri specialisti nel contesto, per prendere in carico il soggetto affetto da tutti i punti di vista.

La neuropatia si verifica perché la transtiretina mutata tende ad accumularsi come sostanza amiloide nel nervo periferico, lungo tutto il decorso del nervo, e questo porta ai sintomi: la neuropatia è lunghezza-dipendente, inizia cioè dai nervi più lunghi, partendo dai piedi e lentamente risalendo in senso centripeto ai segmenti prossimali degli arti e del corpo. Prima, in genere, vi sono sintomi sensitivi, cioè riduzione e perdita della sensibilità al tatto e al dolore, che dai piedi lentamente risale alle gambe, poi alle cosce, coinvolge le mani e se non si riesce a intervenire con i farmaci tende a progredire man mano che la malattia avanza.



Nelle stesse sedi ci può essere dolore neuropatico. Successivamente – ma rapidamente, nella forma italiana – si instaura la debolezza muscolare con perdita di massa muscolare che dalla muscolatura dei piedi risale ancora a gambe, cosce e mani. Può subentrare anche un senso di instabilità, perché le fibre sensitive sono importanti anche per il nostro senso dell'equilibrio. La presenza di una sindrome del tunnel carpale per il neurologo è un segnale di allarme perché spesso questa si associa sia alla forma genetica che all'amiloidosi wild-type cardiologica.

L'altro elemento importante è la disautonomia, che nei maschi comporta spesso una disfunzione erettile e in entrambi i sessi un alterato controllo della pressione, con conseguente ipotensione ortostatica: il soggetto, in piedi, non si rende conto che la pressione si abbassa e può avere dei giramenti di testa o veri e propri svenimenti. Altri sintomi sono anomalie della pupilla, alterata sudorazione, disturbi gastrointestinali, con rallentamento dello svuotamento gastrico o alternanza di diarrea e stipsi, disturbi vescicali con urgenza di urinare o al contrario difficoltà a svuotare la vescica.

La diagnosi differenziale è importante, perché l'amiloidosi viene spesso confusa con altre neuropatie come quella diabetica, anche se quest'ultima è molto più lenta nell'evoluzione. Viene confusa spessissimo con **la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)**, che è una neuropatia disimmune: molti pazienti hanno avuto questa diagnosi iniziale e sono stati trattati invano con cortisone e immunoglobuline; da ciò si deduce che una percentuale di soggetti con CIDP che non risponde alle terapie è probabilmente affetta, in realtà, da amiloidosi. La stenosi del canale lombare è un altro evento frequente, sia perché è una delle diagnosi differenziali importanti sia perché può essere un disturbo realmente associato all'amiloidosi, in questo caso causata dalla deposizione di sostanza amiloide nei legamenti della colonna vertebrale lombare, che tendono a comprimere le radici nervose. Un'altra importante diagnosi differenziale, infine, è quella con l'amiloidosi acquisita, in particolare con la forma cosiddetta AL che è una malattia ematologica delle cellule del sangue.

LA GESTIONE DEGLI EFFETTI GASTROINTESTINALI DELLA MALATTIA

Dr.ssa Annalisa Tortora

Gastroenterologa, UOC Medicina e Gastroenterologia, Ambulatorio Malattie Rare Gastroenterologiche ed Epatologiche – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma



Le amiloidosi sono un grande gruppo di patologie caratterizzate dall'accumulo dell'amiloide a livello dei tessuti e delle strutture extracellulari: vari organi possono essere interessati, e tra questi anche l'apparato gastrointestinale e il fegato. Nel fegato si può determinare un'alterazione della sintesi di transtiretina e un raro accumulo a livello del parenchima epatico; l'interessamento del tratto gastrointestinale è causato dall'accumulo della sostanza amiloide a livello delle strutture nervose e vascolari, riccamente rappresentate in tutti gli strati, dalla mucosa agli strati più profondi della parete. Tutti i tratti dell'intestino, inoltre, possono essere interessati, ma è noto che il duodeno (soprattutto la seconda porzione duodenale) è interessato quasi nel 100% dei casi, specie nell'amiloidosi di tipo AL.

L'interessamento della mucosa e delle strutture neuromuscolari fa sì che ci siano molteplici manifestazioni cliniche: a livello epatico ci sono segni quali l'epatomegalia (cioè un fegato aumentato di dimensioni) o l'aumento di un enzima chiamato fosfatasi alcalina. Questi sono segni epatospecifici nella loro aspecificità, perché li ritroviamo in molte altre condizioni epatorelate. Ci sono poi dei segni aspecifici come la stanchezza, la perdita di peso e l'iporessia, cioè la scarsa voglia di mangiare. Per quanto riguarda il coinvolgimento del tratto gastrointestinale, le manifestazioni che ritroviamo comunemente sono il sanguinamento gastrointestinale di varia gravità (poco comune), il malassorbimento (che si manifesta con la perdita di peso), la diarrea, la steatorrea (una diarrea grassa) e l'enteropatia protido-disperdente (cioè la perdita delle proteine attraverso il tratto gastrointestinale). Molto frequentemente si riscontra una dismotilità cronica gastrointestinale, cioè un intestino che si muove male, che ha delle contrazioni e una peristalsi alterata. Tale dismotilità si manifesta con gastroparesi, con nausea, vomito, o con alterazione della motilità a livello del tratto gastrointestinale "inferiore", e quindi con diarrea e/o stitichezza. Molto meno frequenti sono gli episodi di colangite, di perforazioni e di ostruzioni intestinali.

Tutto ciò è ampiamente descritto in letteratura, ma le manifestazioni cliniche riportate sono del tutto aspecifiche per la valutazione gastroenterologica; quindi la gestione degli effetti gastrointestinali ha un duplice problema: da una parte quello della diagnosi (associazione tra sintomatologia e presenza di amiloidosi), dall'altra quello della terapia (indicazione a trattamento dell'amiloidosi e della sintomatologia). Campanelli d'allarme nel sospetto diagnostico dell'amiloidosi sono disturbi cronici sine causa come diarrea, calo ponderale o sanguinamento. La presenza inoltre di disturbi aspecifici ma associati ad altri disordini tipici, che cioè è noto siano associati all'accumulo dell'amiloide, quali le neoplasie ematologiche o le malattie croniche, e in gastroenterologia le malattie infiammatorie croniche intestinali, deve far sospettare la diagnosi di amiloidosi.

Il problema della diagnosi è da una parte legato alla necessità di fare diagnosi del coinvolgimento del tratto gastrointestinale da parte dell'amiloidosi in un paziente con disturbi gastrointestinali affetto da amiloidosi; a tal proposito ci possiamo avvalere dell'endoscopia, della biopsia del retto o della biopsia tessuto-specifica (la biopsia del fegato ha poco utilizzo nella pratica clinica). La diagnosi ha poi una seconda problematica legata alle manifestazioni gastrointestinali, e perciò ci avvaliamo di una serie di strumenti diagnostici che da una parte ci consentono di fare diagnosi di un disturbo legato all'amiloidosi, dall'altra anche di escludere altre problematiche.

Tra questi, la pH-metria è il gold standard per la definizione della malattia da reflusso gastroesofageo, che può essere presente anche se non vi è un coinvolgimento del tratto gastrointestinale "alto" da parte dell'amiloidosi. La manometria è invece un esame che permette di studiare quali sono le pressioni e la motilità a livello dell'esofago e consente di porre diagnosi differenziale con altre problematiche, come ad esempio l'acalasia, che può mimare gli stessi disturbi (nausea e difficoltà a mangiare) che possono essere presenti in caso di infiltrazione di amiloide.



L'utilizzo dell'urea breath test (test del respiro) consente di identificare un'eventuale infezione da *helicobacter pylori* sovrapposta (la nausea e il vomito possono essere presenti in caso di gastroparesi da amiloidosi). Il breath test al lattosio permette di escludere o identificare intolleranze alimentari come quella al lattosio, mentre il breath test al lattulosio è utile per studiare il tempo di transito intestinale, ed è uno degli esami che si utilizza per valutare la presenza di dismotilità, o in maniera indiretta la presenza di sovraccrescita batterica.

Gli esami di imaging di secondo livello (ecografie, TAC, risonanza) consentono di evidenziare un coinvolgimento epatico, ad esempio per il riscontro di epatomegalia - che però ritroviamo anche in altre condizioni cliniche - o particolari situazioni di emergenza-urgenza, come i sanguinamenti gastrointestinali e le ostruzioni. Sempre nell'ambito della diagnosi, l'endoscopia può essere un valido strumento per il controllo delle complicanze, quali il sanguinamento. Il ruolo dell'endoscopia nella diagnosi è più complesso, in quanto l'aspetto macroscopico può non essere specifico: ad esempio il sanguinamento mucosale, o l'appiattimento dei villi che è presente anche nella celiachia.

Come la diagnosi, anche il trattamento presenta una doppia problematica: da un lato è necessario trattare i disturbi gastrointestinali, dall'altro è necessario il trattamento della causa sottostante, quando possibile. I disturbi possono essere di vario tipo: il principale è la dismotilità, che si manifesta con la gastroparesi e con la pseudo-ostruzione intestinale, cioè col fatto che ci sono segni e sintomi che sembrano da ostruzione (nausea, vomito, un alvo chiuso) ma senza la reale presenza di qualcosa che ostruisce l'intestino. In tutte le manifestazioni cliniche è necessario un approccio al trattamento integrato con l'obiettivo di ridurre i sintomi e prevenire la progressione della disfunzione intestinale.



Il trattamento di supporto implica un approccio dietetico semplice, con pasti piccoli e frequenti, con integrazione vitaminica e adeguata idratazione, insieme a un adeguato apporto nutrizionale (anche perché spesso sono associate problematiche di altra natura, ad esempio cardiologiche o renali). In casi specifici sarà necessario un approccio al trattamento più aggressivo, con l'utilizzo di nutrizione parenterale, ma solo in pazienti molto selezionati e quando la via enterale, per os o tramite sondino, non è una via efficace. Parallelamente è necessario utilizzare trattamenti farmacologici per controllare i sintomi: la metoclopramide e l'ondansetron per il controllo della nausea e del vomito, i lassativi osmotici per la stipsi ostinata o gli antidiarroici come la loperamide per la diarrea profusa.

Per il trattamento delle alterazioni del microbiota (overgrowth batterico, cioè una quantità di batteri nell'intestino non adeguata per sedi o per quantità), conseguente alla alterata motilità intestinale, che si manifesta con diarrea e gonfiore, il trattamento, oltre al controllo dell'alimentazione e dell'idratazione, può richiedere l'utilizzo di antibiotici (il più comune è la rifaximina) insieme a probiotici e prebiotici a cicli. In letteratura sono descritti casi di utilizzo dell'octreotide in aggiunta alle supplementazioni di proteine e vitamine, specie nei pazienti con enteropatia protido-disperdente, malassorbimento e diarrea non responsiva ai trattamenti standard. Il trattamento di complicanze quali il sanguinamento ha un iter differente: si può manifestare con un'anemia acuta o cronica, con la melena, cioè le feci nere, o con una rettorragia che può essere più o meno grave. L'obiettivo è prima di tutto studiare il paziente, stabilizzarlo e andare a identificare la sede del sanguinamento, per poi trattarlo attraverso l'endoscopia, la radiologia interventistica o la chirurgia.

LE PROBLEMATICHE OCULARI NEI PAZIENTI AFFETTI DA AMILOIDOSI

Prof. Angelo Maria Minnella

Oftalmologo, UOC Oftalmologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma



L'occhio è l'espressione di moltissime malattie di carattere sistemico. Per noi oculisti è fondamentale interfacciarci e collaborare con gli altri colleghi specialisti, perché solo condividendo tutte le informazioni che abbiamo su una patologia a interessamento sistemico saremo in grado di conoscerla più in dettaglio e di offrire ai pazienti una diagnosi e un trattamento precoci. Così accade nei pazienti affetti da amiloidosi, patologia in cui una proteina anomala, alterata per motivi genetici, precipita dove non dovrebbe, ovvero nelle strutture e negli spazi extracellulari, causando lesioni in vari organi, compreso l'occhio.

Per capire meglio la patogenesi dell'amiloidosi oculare, farò un brevissimo chiarimento sull'anatomia dell'occhio: se lo guardiamo frontalmente, la parte anteriore è la cornea, poi abbiamo l'iride, subito dietro c'è il cristallino, e infine troviamo uno spazio chiamato umore vitreo, che è occupato da una sostanza trasparente e gelatinosa, simile all'albumine dell'uovo, e che rappresenta la quasi totalità del globo oculare. Subito dopo la retina, che serve a recepire lo stimolo luminoso, gli elementi che danno consistenza e tono all'occhio sono l'umore vitreo, come appena detto, e l'umore acqueo, una struttura molto più piccola che si trova subito dietro la cornea e che a differenza dell'umore vitreo non è un gel ma una sostanza liquida.

Noi oculisti, con appositi strumenti, abbiamo la possibilità di visualizzare “in vivo” l'eventuale coinvolgimento oculare, e in medicina siamo gli unici a poterlo fare, perché il nostro organo di studio ce lo consente. Infatti, dopo aver messo delle gocce per dilatare l'iride, possiamo entrare nell'occhio con la luce e osservare nei dettagli il fondo oculare, dove distinguiamo tutte le strutture retiniche e in particolare il centro della retina, che è la macula, il nervo ottico, e visualizzare la vascolarizzazione retinica (ovvero le arterie che entrano e le vene che escono). In questo modo siamo in grado di individuare eventuali alterazioni.



È necessario disporre di strumenti adeguati e specifici, sia a livello diagnostico che a livello chirurgico. Gli esami che utilizziamo per le nostre indagini sono nella stragrande maggioranza dei casi atraumatici e non creano alcun problema o dolore. Uno di questi strumenti è la lampada a fessura, o biomicroscopio: chiediamo al paziente di posizionare il mento e la fronte su un supporto e così possiamo osservare tutta la superficie oculare, la cornea (che noi vediamo come una struttura trasparente), l'umore acqueo e la camera anteriore, il cristallino, il vitreo e la retina. In oftalmologia c'è una strettissima partnership con la parte tecnologica (sia diagnostica che chirurgica), perché gli strumenti sono incredibilmente sofisticati e oggi possiamo ottenere risultati diagnostico-terapeutici che nello scorso decennio erano totalmente inimmaginabili.

Un altro esame molto utile è l'OCT, la tomografia ottica computerizzata, uno strumento simile alla TAC, ma che non utilizza raggi ma solo luce, e che in pochi secondi ci consente di analizzare nel dettaglio l'anatomia e l'istologia dell'organo: con le immagini ad altissima risoluzione che l'OCT ci restituisce, vediamo perfettamente tutte le strutture e riusciamo ad andare oltre, fino a riconoscere la vascolarizzazione retinica e coroideale (angio OCT) e distinguere i singoli fotorecettori (ottica adattiva). Recentemente è stato introdotto un ulteriore nuovo strumento, il microscopio corneale confocale, che ci permette di vedere anche l'innervazione dell'occhio, e questo potrebbe essere molto utile, in futuro, anche nell'ambito dell'amiloidosi. Quindi OCT, angio OCT e microscopio confocale potrebbero diventare esami diagnostici capaci di evidenziare dei "biomarcatori" che facilitino un'eventuale diagnosi precoce e riducano i lunghi tempi del ritardo diagnostico di questa patologia.

Quando la sostanza amiloide si deposita nelle strutture oculari ed extraoculari provoca delle alterazioni. Il paziente generalmente non prova dolore, ma presenta una riduzione visiva, dapprima lieve ma che in seguito può progredire: questo è l'unico segno, e in alcuni casi potrebbe evidenziare la presenza della patologia prima ancora che venga fatta la diagnosi di malattia o prima che siano presenti manifestazioni in altri organi.



Quindi nell'amiloidosi anche l'occhio è importante, perché con i suoi segni iniziali potrebbe favorire una diagnosi precoce. La cosa più importante per i pazienti è che la quasi totalità delle manifestazioni oculari siano trattabili: alcune con una terapia farmacologica, altre con una terapia chirurgica. La chirurgia oculare, ad ogni modo, è diventata abbastanza routinaria: ad esempio, un'operazione di cataratta rappresenta una chirurgia di alto livello, pur trattandosi di un intervento delicato.

Le manifestazioni oculari provocate dall'amiloidosi possono essere alterazioni congiuntivali, alterazioni corneali, opacità del cristallino e soprattutto opacità vitreale. La malattia, infatti, può determinare un'opacità della capsula del cristallino e favorire eventualmente una presbiopia accelerata: il paziente non vede bene da vicino, anche in anticipo rispetto a quella che dovrebbe essere l'età canonica di insorgenza della presbiopia, ovvero circa 45 anni. Il deposito di amiloide può provocare anche una opacità in toto del cristallino, e quindi una cataratta: in questo caso il trattamento è di tipo chirurgico, come facciamo normalmente nelle persone di 50-60 anni che iniziano ad avere un'opacità del cristallino.

Le opacità vitreali provocano una progressiva riduzione visiva, ma questo sintomo è abbastanza patognomonico e può presentarsi sia all'esordio, sia nel corso naturale della malattia, o anche tardivamente, come nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto epatico. Questo accade perché in corso di amiloidosi le proteine anomale, che aggregandosi precipitano, vengono prodotte anche da alcune strutture dell'occhio come l'epitelio pigmentato retinico e il corpo ciliare, e nel caso in cui venga eliminata la maggior parte dell'amiloide in circolo nell'organismo (come ad esempio dopo trapianto di fegato), nell'occhio continua invece ad essere prodotta un'amiloide di tipo alterato, che precipitando dà origine all'opacità vitreale.



Noi oculisti ci accorgiamo di questa sostanza amiloide, visualizzandola come se all'interno dell'occhio ci fosse del cotone, del fumo o della nebbia che lentamente, nel tempo, aumentano progressivamente. Nella maggior parte dei casi questo sintomo ci fa porre la diagnosi di amiloidosi. A volte la precipitazione è tale che non riusciamo a distinguere alcun dettaglio nel fondo dell'occhio, ma questo non è motivo di preoccupazione, perché l'ecografia oftalmica, altra tecnica diagnostica, ci consente di visualizzare le strutture oculari. Le opacità si verificano soprattutto in alcuni tipi di mutazioni, ed è importante sapere che in alcune di queste varianti l'occhio è interessato ancor prima di altre strutture extraoculari. Un'altra caratteristica di queste opacità è che quando si verificano nella parte posteriore del cristallino danno origine a una condizione che si chiama pseudopodia lentis e che è tipica del deposito di amiloide nello spazio retrolenticolare, dietro il cristallino. Quando la sostanza si deposita sul bordo dell'iride, questa risulta irregolare, dentellata, perché l'amiloide non permette una regolarità del muscolo ciliare e quindi dello sfintere pupillare.

In ogni caso, il trattamento delle opacità vitreali rimane sempre lo stesso: dobbiamo rimuovere chirurgicamente tutto questo materiale all'interno dell'occhio, dopodiché il paziente riprende la visione. Operando in anestesia locale, utilizziamo tre piccoli aghi, molto sottili, come quelli delle siringhe da insulina: uno per infondere il liquido, uno per illuminare il fondo oculare e uno - simile a un coltellino - per rimuovere l'amiloide e aspirarla all'esterno dell'occhio. Si tratta di una chirurgia mininvasiva: il giorno dopo non ci si accorge neanche che l'occhio è stato operato. Come detto in precedenza, l'intervento è abbastanza routinario, anche se di altissima qualità e tecnologia.

In conclusione, varie strutture oculari possono essere coinvolte in presenza di amiloidosi sistemica. L'utilizzo di moderne indagini diagnostiche e sofisticate tecniche chirurgiche permettono rispettivamente una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo e spesso risolutivo. Un approccio multidisciplinare rappresenta la conditio sine qua non per un precoce ed efficace approccio diagnostico e terapeutico.



I BENEFICI DELLA FISIOTERAPIA

Dr. Emanuele Ventura

Fisioterapista



Un percorso di idrochinesiterapia, cioè di fisioterapia in acqua, se inserito intelligentemente in un approccio multidisciplinare e integrato all'interno di un progetto riabilitativo individuale, può essere un valido strumento per cercare di migliorare o gestire i sintomi di questo gruppo di patologie che vanno sotto il nome di amiloidosi. Sarà così possibile migliorare la funzionalità delle ADL (Activities of Daily Living), cioè le attività della vita quotidiana, e di conseguenza la qualità della vita in generale. Oggi sono qui con voi a parlare di questo argomento sia perché una buona parte della mia pratica quotidiana è dedicata allo svolgimento di sedute di fisioterapia in acqua presso il Consulting Medical Center di Camuzzago, che si trova in provincia di Monza e Brianza, sia perché ho avuto la fortuna di conoscere e seguire in un percorso riabilitativo una splendida persona che è stata affetta da amiloidosi e che sicuramente molti di voi avranno conosciuto: il signor Luigi Carminati.

Per comprendere quali siano i cardini su cui si basa l'utilizzo del mezzo acquatico ai fini riabilitativi e terapeutici dobbiamo prendere in considerazione che l'acqua è un fluido che presenta caratteristiche peculiari rispetto all'aria dove normalmente viviamo, ci muoviamo e svolgiamo le nostre attività. Le caratteristiche dell'ambiente acquatico hanno importanti conseguenze pratiche sul comportamento statico e dinamico di un corpo immerso in acqua e sull'intero organismo, ma in particolare su alcuni sistemi vengono provocati una serie di effetti e di adattamenti, sia fisiologici che biomeccanici. Tra gli effetti e gli adattamenti sul sistema locomotore abbiamo una riduzione del carico gravitazionale e un conseguente minor carico meccanico su ossa, articolazioni e muscoli. Ci basti pensare che quando siamo immersi in acqua fino al livello del collo abbiamo un carico peso di circa il 90% in meno e al livello del bacino circa il 50% in meno.



Inoltre abbiamo una riduzione del tono e un maggior rilassamento muscolare, una riduzione della rigidità articolare, una mobilitazione articolare facilitata (anche grazie all'utilizzo di particolari attrezzi) e una velocità del movimento diminuita, caratterizzata dalla resistenza dell'acqua che aumenta progressivamente all'aumentare della velocità: cioè, più velocemente effettueremo un movimento in acqua, maggiore sarà la resistenza che incontreremo. Invece tra gli effetti e gli adattamenti sul sistema cardiocircolatorio, a causa del cosiddetto fenomeno del "blood shift", un corpo immerso in acqua avrà una maggiore quantità di sangue, concentrato a livello toracico. Abbiamo così una redistribuzione del volume ematico, e questa redistribuzione innesca un meccanismo di effetti consequenziali: un aumento del ritorno venoso e linfatico, utile per la riduzione di edemi ed ematomi, un'ipervolemia centrale, un maggior riempimento atriale e una maggiore gittata sistolica.

A causa di questi adattamenti e all'attivazione di alcuni barocettori carotidei e aortici, in un paziente immerso in acqua noteremo una situazione di bradicardia, ovvero - a parità di intensità di lavoro in acqua - avremo una frequenza cardiaca di circa 10-15 battiti in meno rispetto a un lavoro fatto a secco. Tra gli effetti e gli adattamenti sul sistema cardiorespiratorio, invece, a causa della pressione idrostatica che va a comprimere la gabbia toracica e a causa della redistribuzione del volume ematico che è concentrato soprattutto a livello intratoracico, avremo delle frequenze respiratorie tendenzialmente aumentate, dei volumi polmonari generalmente diminuiti e di conseguenza un maggior impegno, sforzo e lavoro da parte di tutti i muscoli respiratori, sia quelli inspiratori che quelli espiratori. Infine, tra gli effetti e gli adattamenti sul sistema urinario, avremo un aumento della diuresi e un aumento della natriuresi, ovvero l'eliminazione di sodio attraverso le urine; un elemento che agisce anche su alcuni meccanismi metabolici come la mobilitazione e l'ossidazione dei lipidi.

Da quanto appena descritto risultano quindi evidenti i benefici che un lavoro in acqua determina sul nostro organismo, e a tal proposito non vanno assolutamente trascurati anche i profondi e positivi effetti psicologici determinati dalla libertà di movimento e dalla sicurezza avvertita in acqua, dove il rischio di cadute è praticamente azzerato, nonché dalla ripresa di alcune capacità funzionali che spesso si credevano andate perse. La proposta riabilitativa deve porsi nel medio-lungo periodo degli obiettivi realistici, raggiungibili, dev'essere ovviamente modulata, individualizzata e continuamente rivalutata basandoci sui feedback che con il passare delle sedute otterremo dal paziente. In generale, comunque, fra i risultati che cercheremo di ottenere c'è il recupero del ROM (Range Of Motion) articolare: quindi, oltre a ricercare una maggiore mobilitazione articolare, generale e distrettuale, lavoreremo per ottenere una funzionale mobilità di tutto il corpo.

Altri obiettivi sono il rinforzo e il potenziamento muscolare, l'allenamento della propriocezione e dell'equilibrio, andando a stimolare la fascia plantare con getti d'acqua e particolari tavolette e superfici, l'allenamento della core stability, del controllo neuromotorio, della coordinazione e del controllo posturale. Inoltre, lavoreremo sullo stretching, sul rilassamento muscolare e cercheremo di ripristinare le attività funzionali della vita quotidiana quali ad esempio il cammino, la salita e la discesa di un gradino, l'alzata e la seduta da una sedia; cercheremo di migliorare la circolazione e il ritorno venoso e linfatico (che come detto in precedenza è utile per la riduzione di edemi ed ematomi) e di ridurre i dolori mioarticolari e i trigger points grazie all'utilizzo del calore e della pressione idrostatica, che inibiscono gli stimoli nocicettivi e aumentano l'afflusso ematico. Infine, sfrutteremo l'effetto bradicardico cercando un riadattamento del sistema cardiocircolatorio per migliorare la resistenza allo sforzo, e alleneremo l'apparato cardiorespiratorio con modalità di lavoro atraumatiche.



TERAPIE DISPONIBILI, TRIAL IN CORSO E PROSPETTIVE FUTURE

Dr.ssa Laura Obici

Internista, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia



Il 2020 è stato un anno molto difficile ma anche importante per la patologia di cui ci occupiamo. Nel 2019 avevamo infatti la disponibilità di due nuovi trattamenti come inotersen e patisiran, solo nell'ambito di protocolli di uso compassionevole. Inoltre, tafamidis 61 mg era accessibile per l'indicazione cardiaca solo negli Stati Uniti. Nel 2020 tafamidis è stato approvato anche in Europa per la stessa indicazione e abbiamo potuto iniziare a utilizzarlo in Italia nell'ambito di un programma di accesso compassionevole. Sempre nel 2020 AIFA ha approvato la rimborsabilità di patisiran e inotersen, che sono quindi divenuti facilmente accessibili in tutti i centri abilitati alla prescrizione. Inoltre, nel 2020 sono stati avviati nuovi trial clinici, nonostante le difficoltà connesse alla pandemia. Quindi possiamo dire che il 2020 è stato, per noi e per i nostri pazienti, un anno importante.

Quali sono i target terapeutici in questa patologia? Sappiamo che un approccio è la rimozione del precursore amiloidogenico a monte del processo di fibrillogenesi. Questo può essere fatto sostituendo la proteina mutata prodotta dal fegato con quella normale attraverso il trapianto o sopprimendo la sintesi epatica di transtiretina attraverso i farmaci che chiamiamo gene silencing. Ci sono due approcci al silenziamento del gene a livello epatico: uno è quello dell'RNA interference, il cui farmaco chiave è il patisiran, che sfrutta un meccanismo endogeno di modulazione della trascrizione dei geni, e quindi della sintesi delle proteine. L'altro approccio è quello dell'oligonucleotide antisense inotersen, che sempre a livello degli epatociti inibisce la sintesi della proteina. Entrambi i meccanismi degradano l'RNA messaggero, ovvero l'informazione su cui si costruisce la proteina, e quindi sopprimono la concentrazione del precursore circolante riducendola di oltre il 75-80%. Per la soppressione della sintesi di transtiretina abbiamo quindi come farmaci registrati e rimborsati patisiran e inotersen.

Un altro target è la stabilizzazione della transtiretina presente in circolo. Il primo e unico farmaco finora registrato in tutto il mondo con questa indicazione è tafamidis. Altri due farmaci che agiscono come stabilizzatori del tetramero sono il diflunisal, che come tafamidis agisce occupando i siti di legame della tiroxina (l'ormone tiroideo che rappresenta il ligando naturale della transtiretina), e una molecola in corso di sperimentazione che si chiama acoramidis.

Ci sono poi altri target terapeutici più a valle nella cascata fibrillogenetica: il primo è rappresentato dall'inibizione della oligomerizzazione e della fibrillogenesi attraverso un anticorpo chiamato PRX004, che riconosce la conformazione patologica (*misfolded*) della proteina, cioè la proteina che ha perso la sua struttura nativa; il secondo target è quello dei farmaci come la doxiciclina e l'acido tauroursodesossicolico, che agiscono invece, seppure con un meccanismo ancora non del tutto chiarito, sulla maturazione e sul riassorbimento delle fibre di amiloide. Anche queste ultime due, però, sono terapie sperimentali.

Se questi sono i diversi target terapeutici, quello che è importante discutere è quali sono i farmaci accessibili oggi e per quale tipologia di pazienti e di presentazione clinica. Tradizionalmente si distinguono il fenotipo cardiologico e il fenotipo neurologico, anche se parliamo di una malattia che è sempre sistemica. Lo sviluppo dei farmaci ha seguito dapprima l'indicazione neurologica nelle forme ereditarie e poi l'indicazione cardiaca, sia nella forma ereditaria sia nella forma wild-type.



Amiloidosi ereditaria da transtiretina con interessamento neurologico

Storicamente il trapianto di fegato è stato il primo trattamento consolidato, ma oggi sappiamo che questo approccio è utile soltanto in condizioni cliniche particolari e in associazione a un fenotipo specifico che è quello della variante Val30Met ad esordio precoce (*early onset*). Tutti i dati di letteratura, in particolare l'esperienza del registro internazionale, ci dicono infatti che questi sono i pazienti che hanno il massimo beneficio da questo trattamento. Oggi però – sebbene non ci sia ancora un consenso definito – il trapianto di fegato è considerato una terapia di seconda o anche di terza linea. Avendo infatti a disposizione delle terapie farmacologiche efficaci, si predilige questa scelta rispetto a quella del trapianto, che comunque rimane un'opzione terapeutica percorribile in questo sottogruppo di pazienti.

La terapia per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia è oggi sostanzialmente una terapia farmacologica che si avvale di due gruppi di farmaci: gli stabilizzatori della transtiretina come il tafamidis al dosaggio di 20 mg e il diflunisal, e gli agenti *gene silencing* come inotersen e patisiran. Tafamidis 20 mg è disponibile in Italia da dieci anni e ha indicazione nel trattamento della polineuropatia in stadio 1, ovvero nei pazienti che sono autonomi nella deambulazione. Diflunisal non è approvato per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina ma può essere prescritto come farmaco *off-label*. Patisiran e inotersen, che agiscono sopprimendo la sintesi di transtiretina, hanno indicazione sia per lo stadio 1 sia per lo stadio 2 (una polineuropatia che richiede uno o due supporti per la deambulazione). La differenza rispetto a tafamidis deriva dal fatto che per questi due farmaci sono disponibili studi che ne hanno mostrato l'efficacia anche in pazienti con neuropatia più avanzata.

Sono quindi ancora esclusi dall'accesso ai farmaci in indicazione i pazienti con neuropatia in stadio 3 alla diagnosi. Questo resta oggi uno dei principali limiti e bisogni di questa patologia ed è un elemento che ci sollecita ulteriormente ad ottenere una diagnosi precoce, per non limitare le opzioni di terapia.

Per i pazienti in stadio 3 è possibile prescrivere il diflunisal. Lo studio di fase III pubblicato nel 2013 ha documentato infatti l'efficacia di questo farmaco nel rallentare la progressione della neuropatia anche nei pazienti in questo stadio. La legge italiana consente, per la normativa sulle malattie rare, la prescrizione di un farmaco come diflunisal, che pure non ha una registrazione per questa indicazione, in presenza di studi di fase III a supporto. È necessario un piano terapeutico per malattia rara e il farmaco deve essere disponibile in forma galenica. In questo caso il farmaco è reperibile come galenico e quindi può essere prescrivibile, fatte salve le sue possibili controindicazioni che sono di tipo ematologico, gastroenterologico o renale. I pazienti con insufficienza renale, con sanguinamento gastrointestinale o in terapia anticoagulante non possono assumere in sicurezza il diflunisal e in questi casi la terapia non è raccomandata.

Queste sono dunque le terapie oggi disponibili. Occorre spendere qualche parola in più su patisiran e inotersen, molecole nuove nell'armamentario terapeutico che sono ora facilmente prescrivibili. Entrambi i farmaci sono soggetti a monitoraggio da parte di AIFA, che ha definito i criteri di accesso e di monitoraggio della risposta. Queste informazioni vengono inserite dal medico in una scheda apposita. Patisiran viene somministrato per via endovenosa ogni tre settimane e la somministrazione è preceduta da una premedicazione che consiste in una bassa dose di steroide, paracetamolo e antistaminico, che prevengono potenziali, seppure molto rare, reazioni correlate all'infusione. I pazienti in trattamento con patisiran che hanno partecipato allo studio registrativo APOLLO continuano oggi la somministrazione della terapia. Abbiamo quindi dati a lungo termine che confermano la stabilità della risposta due anni dopo la fine dello studio registrativo.

Lo studio APOLLO ha documentato l'efficacia di patisiran rispetto al placebo nel migliorare la neuropatia, la qualità di vita e coerentemente un insieme di endpoint secondari che riflettono l'interessamento gastrointestinale e del sistema nervoso autonomo.



Come detto, i risultati si confermano positivi a lungo termine. In particolare, i pazienti che sono passati dal placebo al patisiran dopo i 18 mesi hanno ottenuto la stessa risposta dei pazienti che hanno assunto patisiran fin dall'inizio dello studio APOLLO. I dati ci dicono anche che la progressione del danno neurologico osservata durante il periodo in placebo non è stata recuperata significativamente con l'inizio della terapia: questo indica chiaramente che quello che si perde se si ritarda l'inizio del trattamento è difficile da recuperare. Quanto prima iniziamo la terapia, dunque, tanto maggiore sarà il beneficio che possiamo ottenere.

Inotersen è un oligonucleotide antisense che si somministra per via sottocutanea una volta alla settimana. Inotersen ha dimostrato un significativo beneficio sulla progressione della neuropatia e nell'indurre un miglioramento della qualità di vita rispetto al gruppo placebo nello studio registrativo NEURO-TTR. Anche per inotersen i dati a lungo termine (più di 3 anni di follow-up) confermano l'ottima risposta alla terapia. In particolare, i pazienti che sono passati dal placebo a inotersen dopo 15 mesi hanno presentato un significativo miglioramento nella progressione della neuropatia e nella qualità di vita correlata alla neuropatia, come i pazienti che hanno assunto inotersen fin dall'inizio dello studio NEURO-TTR. Anche in questo studio, tuttavia, emerge che chi inizia il trattamento più precocemente ottiene un beneficio maggiore.

Per patisiran è ora attivo in alcune regioni un servizio di terapia domiciliare (home care). Questo accesso non è ancora disponibile su tutto il territorio italiano ma molti clinici stanno cercando di implementarlo anche presso il proprio centro, interfacciandosi direttamente con i referenti delle proprie regioni. Certamente il supporto home care è un'opzione importante anche alla luce della pandemia. Inotersen è un farmaco che consente un'autosomministrazione molto agevole. Tuttavia questa terapia richiede il monitoraggio quindicinale dell'emocromo e trimestrale della funzione renale, perché nello studio registrativo si sono verificati alcuni eventi, sebbene rarissimi, di piastrinopenia e di nefropatia grave.

Da quando è stato attuato questo monitoraggio, eventi avversi seri di simile intensità non sono più stati osservati. Questo monitoraggio si effettua a domicilio, senza la necessità di recarsi in ospedale, perché anche per inotersen è previsto un servizio di supporto ai pazienti che è molto efficace e consente sia la fornitura domiciliare del trattamento sia il monitoraggio richiesto per proseguire in sicurezza la terapia.

Le opzioni di trattamento per i pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina e polineuropatia, però, non si fermano qui: abbiamo infatti nuove molecole in corso di sperimentazione clinica. Si tratta del nuovo *RNA interference* vutrisiran e del nuovo oligonucleotide antisense eplontersen.

Lo studio HELIOS-A è il trial che sta valutando la sicurezza e l'efficacia di vutrisiran nei pazienti con polineuropatia in stadio 1 e 2. Rispetto a patisiran, la nuova formulazione consente la somministrazione del farmaco per via sottocutanea e ad intervalli di tre mesi. Poiché i criteri di inclusione di questo studio sono gli stessi di APOLLO, l'efficacia e la sicurezza di vutrisiran sono valutate in confronto al gruppo placebo dello studio APOLLO. Nel corso del 2021 sono stati presentati i risultati ottenuti dopo 9 mesi di trattamento, che hanno dimostrato l'efficacia di vutrisiran nel migliorare la neuropatia e la qualità di vita rispetto al *baseline*. I dati dopo 18 mesi di terapia sono stati acquisiti e saranno presentati a breve. La richiesta di autorizzazione del farmaco è già stata sottomessa alla FDA sulla base dei dati a 9 mesi. L'EMA dovrebbe valutare vutrisiran nella prima metà del 2022. Nel corso dello studio non sono emersi significativi eventi avversi associati alla terapia con vutrisiran, evidenziando nel complesso un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.



Un altro studio sta valutando l'efficacia e la sicurezza del nuovo oligonucleotide antisense (ASO) eplontersen. Eplontersen non differisce da inotersen per quanto riguarda il legame a livello molecolare con l'RNA messaggero, ma la sua formulazione consente una più specifica captazione a livello epatico, permettendo l'impiego di una dose inferiore e la somministrazione con frequenza mensile. Inoltre, non sono stati segnalati effetti collaterali a livello renale e a livello ematologico.

Lo studio, che si chiama NEURO-TTRansform, ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo ASO nei pazienti con polineuropatia in stadio 1 e 2, una popolazione quindi sovrapponibile a quella che ha portato alla registrazione di inotersen. Anche in questo trial, il disegno dello studio è pensato per poter confrontare il gruppo di trattamento con il nuovo oligonucleotide antisense con il gruppo placebo storico dello studio NEURO-TTR.



Amiloidosi da transtiretina con interessamento cardiologico

Lo studio ATTR-ACT ha mostrato l'efficacia di tafamidis nel migliorare la storia naturale della cardiomiopatia da transtiretina ereditaria e wild-type, con un significativo beneficio sulla sopravvivenza e sulla riduzione delle ospedalizzazioni correlate a eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in placebo. Tafamidis è approvato per questa indicazione negli Stati Uniti e in Europa al dosaggio di 61 mg, che è il dosaggio più elevato utilizzato nello studio ATTR-ACT e nella sua prosecuzione in aperto. Oltre all'efficacia, in entrambi gli studi si è confermato un ottimo profilo di sicurezza.

Il farmaco ha recentemente ottenuto la rimborsabilità da parte di AIFA per il trattamento della cardiomiopatia da transtiretina ereditaria e wild-type in pazienti con scompenso cardiaco e classe NYHA I e II. Sono in corso tre diversi studi clinici per la stessa indicazione: lo studio ATTRibute-CM valuta il nuovo stabilizzatore di transtiretina acoramidis. I risultati della prima parte di questo studio, dopo 12 mesi di terapia, saranno disponibili a breve. Un altro studio (APOLLO-B) sta valutando l'impatto di patisiran rispetto a placebo sulla cardiomiopatia da transtiretina wild-type ed ereditaria. Infine, lo studio CARDIO-TTRansform valuta l'efficacia di eplontersen rispetto a placebo nella stessa popolazione. Quest'ultimo protocollo, ad oggi ancora aperto all'arruolamento, consente l'assunzione di tafamidis nel corso dello studio.

L'avanzamento rapido delle opzioni terapeutiche sta radicalmente cambiando lo scenario di questa malattia e consente di offrire ad un numero crescente di pazienti una terapia efficace. Il trattamento deve essere iniziato quanto prima possibile: per questo motivo la diagnosi precoce è essenziale. È importante sottolineare quanto sia rilevante la partecipazione dei pazienti agli studi clinici, senza i quali non avremmo mai potuto compiere tutti questi grandi passi in avanti.



LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON AMILOIDOSI NELLA PANDEMIA DA COVID-19: L'ESPERIENZA DEL POLICLINICO SAN MARTINO DI GENOVA



Prof. Marco Canepa

Cardiologo, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS di Genova

La mia relazione intende raccontare quello che è successo nel nostro ambulatorio in questo periodo di estrema emergenza. Io sono professore di cardiologia e cardiologo clinico, lavoro in corsia e in un ambulatorio dedicato a quelli che noi chiamiamo “i cuori spessi”, e da ormai cinque anni seguiamo pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e amiloidosi cardiaca nelle sue varie forme. Il Coronavirus colpisce primariamente i polmoni, ed in particolare l'interstizio tra gli alveoli, compromettendo progressivamente gli scambi di ossigeno e arrivando in alcuni casi a determinare una sindrome da distress respiratorio molto importante. Oltre a ciò, sappiamo che ci sono degli effetti secondari che possono colpire vari organi, fra cui anche il cuore. Noi cardiologi siamo stati chiamati in prima battuta a seguire le complicanze dirette del cuore: danni del muscolo cardiaco, miocarditi, aritmie e in particolare eventi tromboembolici. Una delle problematiche che questi pazienti possono sviluppare, e che possono portare alla morte, è infatti quella delle tromboembolie polmonari.

Ma ciò che mi interessa discutere oggi con voi sono quelli che definisco i “danni collaterali” del COVID: anche nel nostro ospedale c'è stata una situazione di estrema emergenza, dove l'accoglienza dei pazienti è stata molto selettiva, l'organizzazione complessa, e occorreva gestire in primis pazienti con importanti sindromi respiratorie che potevano essere secondarie all'infezione da virus. Il principale “danno collaterale” credo sia stata la riduzione degli accessi in ospedale da parte di altre tipologie di pazienti in generale, e più nello specifico di pazienti con problematiche cardiologiche note o sospette.

In questo periodo abbiamo assistito a un'interpretazione “deviata” dei sintomi, un po' l'opposto di quello che succede nel periodo non-COVID: mentre i pazienti – specialmente qui a Genova, dove l'età media è molto avanzata – tendono a venire spesso in pronto soccorso anche per sintomi aspecifici, in questo periodo anche sintomi relativamente specifici (dolore toracico, sospetto per infarto) non hanno innescato nel paziente la volontà di recarsi in ospedale per avere attenzione medica. Ricordo bene, perché ero di guardia, due pazienti di una sessantina d'anni che sono rimasti a casa pur essendo stati colpiti da infarto, e purtroppo una di questi è deceduta perché è arrivata troppo tardi in ospedale.

Un altro problema è stata la mancanza di interazioni, familiari e non, che ha escluso la possibilità per il paziente di un confronto sui sintomi o i disturbi che poteva presentare. La verità, in fondo, è che i pazienti hanno percepito l'ospedale come un luogo dove potevano essere infettati, e per questo non vi si sono recati. Anche i ritardi nei trasporti hanno contribuito a questa situazione. L'approccio che abbiamo adottato, per quanto riguarda i pazienti che seguiamo nell'ambulatorio dello scompenso e nell'ambulatorio dei “cuori spessi” di cui parlavo prima, è stato un approccio proattivo: piuttosto che chiudere tutte le visite in modo rigido, abbiamo richiesto e ottenuto dalla direzione sanitaria di poter far accedere per valutazione in ospedale i pazienti ambulatoriali che lo necessitassero, in modo molto selettivo.

Quello che abbiamo fatto, con un grande aiuto dei colleghi medici specializzandi, è stato telefonare ai pazienti per raccogliere sintomi e segni che potessero essere utili a capire quali fossero le loro condizioni cliniche, ed eventualmente ottimizzare il trattamento. Siamo così riusciti a stratificare i pazienti stabili e quelli instabili con uno schema ben preciso: abbiamo riservato ai pazienti stabili un follow-up telefonico, posticipando le visite programmate, e abbiamo consentito invece ai pazienti giudicati instabili di venire in ospedale in sicurezza. I pazienti hanno apprezzato molto questo tipo di approccio. Inoltre, il nostro protocollo di selezione ha funzionato molto bene: di quei pazienti che erano stati giudicati instabili, una buona metà sono stati poi ricoverati. Il nostro ospedale adesso si sta attivando con un sistema di televisita che a breve testeremo anche nei pazienti con amiloidosi.



Credo che questo approccio, costretto dalla situazione di emergenza sanitaria, possa portare molti frutti e potenzialmente evitare visite inappropriate; in futuro potrà essere implementato con l'utilizzo sempre più sistematico dei dispositivi - sempre più accurati - che abbiamo a disposizione per la misurazione domiciliare dei parametri.

Potremo far confluire queste informazioni non solo in una telefonata, ma anche in raccoglitori di dati o algoritmi che ci possono permettere di fare questo lavoro al meglio e in un modo che permetta una maggiore interazione fra medico e paziente. Probabilmente partire dalla tele visita è una buona idea, e iniziare a distribuire i dispositivi che possono essere utili per la particolare patologia del paziente sarà un altro passo fondamentale. La disponibilità di dispositivi oggi è infinita, e possiamo fare davvero di tutto: possiamo vedere quello che il paziente vede, mettere un anello che ci fa vedere quanto il paziente si muove e in base a quello capire come sta, e ancora orologi, magliette, sensori alla caviglia...

Quali sono i pro? La telemedicina può portare ad avere un contatto continuo anche in una situazione di emergenza sanitaria. Nell'ambito cardiovascolare siamo fortunati perché ci sono tanti parametri che il paziente può acquisire a domicilio da solo, e sui quali noi medici possiamo basare le nostre scelte terapeutiche in modo ragionato, mentre in altri ambiti della medicina i parametri sono ottenuti solo visitando in persona il paziente e quindi è più difficile fare questo tipo di valutazioni.

Esistono però anche problematiche significative: l'età elevata della popolazione (i nostri pazienti hanno in media più di 70-75 anni) può limitare l'accessibilità a molti di questi dispositivi e la possibilità di un loro utilizzo; la disponibilità di connessione può essere un altro problema.



L'interazione diretta con il paziente viene comunque persa, ed è una perdita importante. Poi ci sono una serie di problemi molto rilevanti che riguardano l'organizzazione sanitaria: la gestione del tele-monitoraggio in termini di privacy, responsabilità dei dati, periodicità e pagamento delle prestazioni; la gestione dei risultati (quando bisogna intervenire, come gestire le situazioni di emergenza) e altri aspetti amministrativi e giuridici che è necessario risolvere.

È necessario attivare percorsi di telemedicina calibrati in base alle necessità dei pazienti e alla disponibilità delle risorse, con un programma di sviluppo a breve, medio e lungo termine. Credo che sia fondamentale garantire l'accessibilità alle visite ambulatoriali per i pazienti instabili, che hanno bisogno di cure, altrimenti c'è il rischio che i “danni collaterali” del COVID possano essere superiori a quelli diretti. L'aspetto della sicurezza è molto importante: ci devono essere dei percorsi di valutazione ambulatoriale sicuri per i pazienti che ne hanno bisogno, e il paziente deve percepire l'ospedale come un luogo sicuro.

L'inappropriatezza è da evitare, ma quando è necessario, il paziente deve essere visitato e deve poter accedere all'ospedale in modo sicuro.

La continuità delle terapie salvavita deve essere garantita: qui a Genova siamo riusciti a non interrompere alcun trattamento nei pazienti con amiloidosi da transtiretina che avevano già avviato farmaci specifici per la patologia.



LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON AMILOIDOSI NELLA PANDEMIA DA COVID-19: L'ESPERIENZA DEL POLICLINICO SAN MATTEO DI PAVIA



Dr.ssa Laura Obici

Internista, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Nei mesi più intensi della pandemia, tutti i centri dedicati alle malattie rare hanno sperimentato grandissime difficoltà essendo stati chiamati a operare su un fronte di emergenza. Sicuramente tante strutture hanno implementato lo strumento della telemedicina: la mia presentazione ha l'obiettivo di raccontare la nostra esperienza, quello che siamo riusciti a fare e che stiamo facendo. Questa nuova modalità di consulto, inoltre, si integra con altre opportunità di terapia domiciliare che favoriscono una maggiore flessibilità nel percorso di cura e di terapia, adattandosi meglio a questi tempi difficili. Il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche del Policlinico San Matteo di Pavia funziona come centro di riferimento a livello nazionale e svolge la propria attività clinica prevalentemente in ambito ambulatoriale. L'attività ambulatoriale è strettamente connessa all'attività di laboratorio: il nostro è un laboratorio di ricerca e un laboratorio diagnostico, che lavora in service per altri Centri. Una struttura organizzativa come la nostra è stata quindi particolarmente sollecitata nel periodo dell'emergenza.

Il centro pavese segue pazienti con diversi tipi di amiloidosi, che hanno esigenze molto diverse tra loro. Certamente lo strumento della telemedicina si applica meglio in alcuni contesti rispetto ad altri. Ad esempio, nei pazienti con amiloidosi AL è possibile valutare la risposta ematologica mediante analisi di laboratorio eseguite vicino a casa, il cui referto viene poi inviato al centro; nei pazienti con neuropatia, invece, la valutazione obiettiva è in genere estremamente rilevante. Il centro valuta circa 400 nuovi pazienti con amiloidosi l'anno, un numero molto elevato, e nel periodo COVID ci sono state inevitabilmente difficoltà nel venire in ospedale.

Nel 2019, prima della pandemia, tutte le nostre valutazioni annuali - circa 2.200 - avvenivano di persona. Nel 2020, invece, abbiamo introdotto le consultazioni di telemedicina e questo ci ha consentito di compensare piuttosto bene il numero di pazienti che abbiamo potuto valutare e continuare a seguire. Il numero di prime visite si è ridotto, e molte delle visite di controllo sono state compensate dalle valutazioni di telemedicina. Una riduzione c'è stata anche nelle valutazioni all'interno dei protocolli clinici, però nell'insieme i numeri dicono che questo strumento è stato molto utile. La piattaforma di telemedicina è stata attivata dalla nostra Regione ed è stato molto semplice fare il training e implementarla all'interno delle diverse postazioni. Come funziona? Ciascun medico ha un codice di accesso e può sostanzialmente prescrivere, con un'impegnativa, una consultazione di telemedicina, che viene registrata nel servizio sanitario esattamente come una visita di controllo. All'utente vengono inviati dei codici e un appuntamento durante il quale si può collegare attraverso questa stessa piattaforma.

Quando la piattaforma si apre, il medico e il paziente si collegano ed è presente uno spazio per l'invio di tutti gli esami di laboratorio e le valutazioni che il clinico può richiedere. Il sistema permette quindi di condividere i file, commentarli e discuterli; a seguire c'è una vera e propria fase di valutazione, che ovviamente non implica l'esame obiettivo ma fornisce moltissime informazioni. Alla fine di questo percorso il medico redige un report che viene caricato sulla piattaforma in modo che il paziente possa accedere e riceverlo in breve tempo.

Nelle settimane più intense della pandemia è stato difficile anche sottoporsi ad analisi di laboratorio vicino a casa, ma nonostante questo siamo riusciti a fare circa 200 consultazioni in telemedicina, sicuramente molto utili per garantire la continuità terapeutica. Ora il Centro ha riaperto le proprie attività cliniche ordinarie ma abbiamo mantenuto questo strumento per i consultazioni a distanza, utili per quelle persone che hanno difficoltà a viaggiare o per le quali sono sufficienti poche determinazioni per proseguire il percorso terapeutico, senza stretta necessità di venire a Pavia.



Difficoltà maggiori hanno interessato i pazienti che necessitavano di accertamenti diagnostici come una biopsia o un esame genetico. Questo è un problema importante anche in considerazione del numero crescente di pazienti con sospetta amiloidosi da transtiretina wild-type. Sappiamo infatti che la diagnosi differenziale può essere difficile e può richiedere – quando è presente una componente monoclonale insieme a una scintigrafia positiva per transtiretina – la caratterizzazione istologica. Questo può rappresentare un ostacolo importante se si vuole lavorare con una modalità di valutazione a distanza e sfruttare le piattaforme di telemedicina. Per affrontare questo aspetto stiamo cercando di implementare un sistema che consenta di governare meglio il passaggio di materiale istologico tra i diversi centri, in particolare tra i centri periferici e quelli di maggiori dimensioni come il nostro. È un sistema che dovrebbe essere validato e potrebbe essere riproducibile anche in altre realtà.

Questo sistema, chiamato Web-Network, è in corso di sviluppo grazie a un finanziamento assegnato al mio collega dottor Paolo Milani. L'obiettivo è completare le valutazioni cliniche e istologiche eseguite localmente con l'invio di eventuali campioni biologici a un centro di riferimento, in modo che tutto il percorso diagnostico possa essere compiuto in modo accurato senza che il paziente debba necessariamente spostarsi. Questo, naturalmente, avviene soltanto nei casi in cui è necessario arrivare a indagini di terzo livello, e nella normale routine la maggior parte delle situazioni non lo richiede. L'idea di questa piattaforma, dunque, è proprio quella di implementare un sistema più strutturato, che consenta una condivisione dei dati e del materiale in modo articolato.

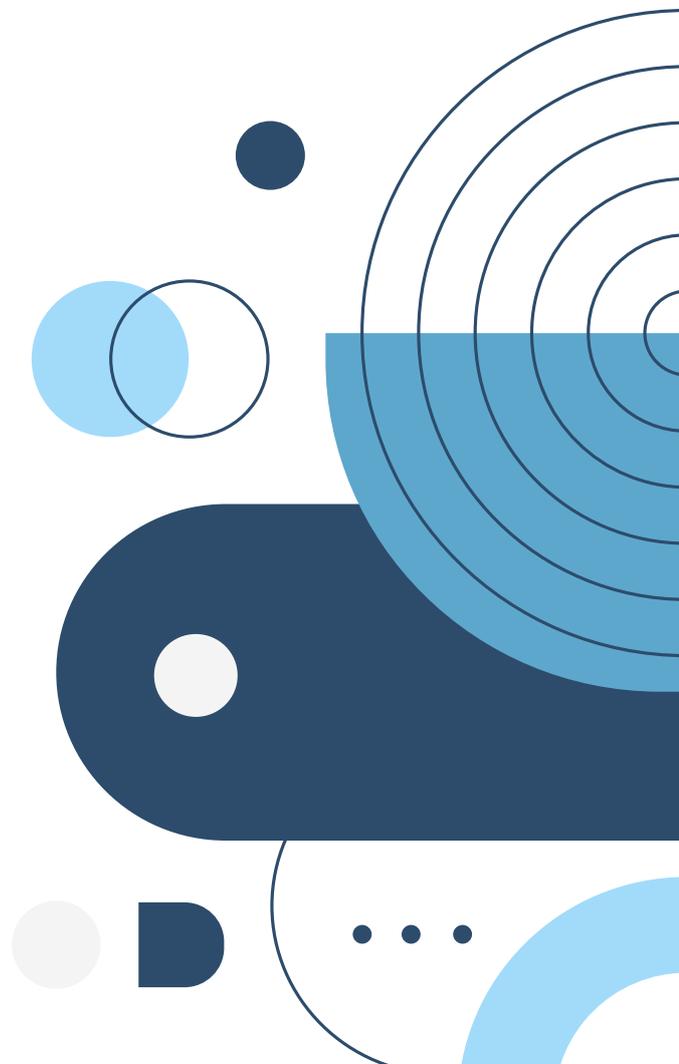
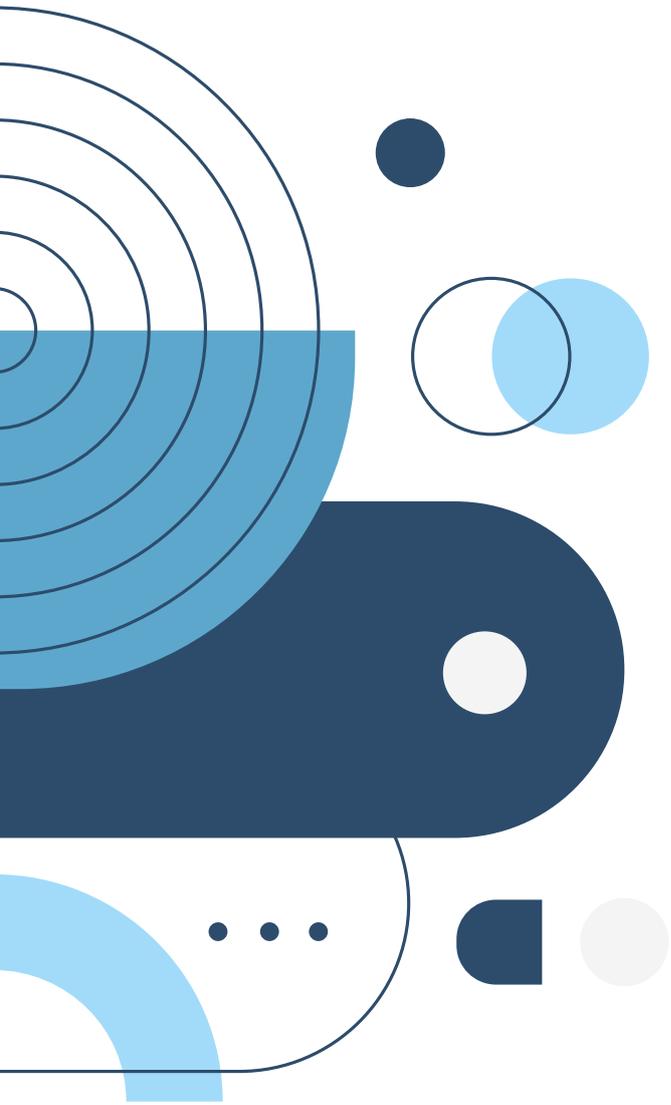
Vorrei accennare anche alla possibilità della terapia domiciliare e del supporto terapeutico domiciliare, che sono state sviluppate e implementate sulla base di esperienze già presenti per altri tipi di trattamenti, per esempio le terapie enzimatiche sostitutive, utilizzate in altre patologie. Queste iniziative, quindi, nascono indipendentemente da situazioni così estreme come quella della pandemia, ma in questo contesto si sono rese particolarmente utili. Al momento questa possibilità riguarda due tipi di trattamenti: inotersen e patisiran, farmaci gene silencing per i pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina e polineuropatia in stadio 1 e 2.

L'azienda che commercializza l'oligonucleotide antisense inotersen mette a disposizione un servizio di supporto domiciliare che è stato particolarmente apprezzato nel periodo della pandemia perché consente, in stretta relazione con il centro prescrittore, di garantire a domicilio sia la consegna del farmaco, sia l'apprendimento dell'autosomministrazione. Anche il servizio di monitoraggio è garantito, attraverso prelievi domiciliari e un'interfaccia con il centro prescrittore. Noi abbiamo avuto un'ottima esperienza con questo servizio e devo dire che rappresenta a mio giudizio uno strumento molto utile, sia perché semplifica diversi processi in carico ai pazienti, sia perché riesce ad aiutare il centro prescrittore nella sorveglianza.

Esiste un servizio di supporto domiciliare anche per patisiran, farmaco che viene somministrato ogni tre settimane per via endovenosa con una premedicazione. La terapia è prescritta dal centro che inizia il trattamento. Dopo almeno tre somministrazioni in cui non siano insorti eventi collaterali, che peraltro sono molto rari, ci si può interfacciare con questo servizio, gestito come per inotersen da un provider esterno che ha grandissima esperienza in questo ambito. Questo tipo di servizio richiede l'approvazione da parte della struttura ospedaliera, e nel contesto della Lombardia c'è stata anche la necessità di un parere favorevole preliminare da parte della Regione.

Io sono molto felice di poter dire che anche noi, a Pavia, siamo riusciti a partire con questo tipo di supporto, che è di grande vantaggio perché è gestito da mani molto competenti e consente di effettuare interamente, sotto controllo infermieristico in persona e sotto controllo medico in remoto, l'infusione ogni tre settimane secondo le stesse procedure che vengono messe in atto nell'ambiente ospedaliero. Il sistema traccia la consegna del farmaco e la presa in carico da parte dell'infermiere a domicilio e prevede un report dopo la conclusione dell'infusione. Il paziente può essere anche raggiunto dal servizio nel caso si dovesse spostare per ragioni personali in altri luoghi. È quindi uno strumento di grandissima utilità e credo di poter dire che i pazienti ne siano soddisfatti.





DOMANDE E RISPOSTE

Sono risultato positivo al test genetico per l'amiloidosi, ma non ho sintomi. Che probabilità ho di sviluppare la malattia?

Risponde la Prof.ssa Paola Mandich

La probabilità di sviluppare la malattia dipende dalla mutazione identificata dal test genetico. Alcune mutazioni del gene della transtiretina sono a penetranza completa: ciò vuol dire che la persona, una volta raggiunta l'età di esordio prevista, svilupperà sicuramente la malattia. Altre mutazioni, come alcune di quelle riscontrate nel sud Italia, potrebbero invece non determinare l'esordio della malattia. Si può essere quindi portatore di una mutazione, ma non sviluppare la patologia.

Il Centro che esegue questo tipo di test deve fornire al paziente tutte queste informazioni, compresa l'età presunta di esordio della malattia, il cosiddetto PADO (*predicted age of disease onset*), che ci permette di decidere quanto tempo prima il soggetto deve essere seguito. Se ad effettuare il test, ad esempio, è una persona giovane, intorno ai trent'anni, e se la mutazione riscontrata ha un'età media di esordio sui 60 anni, non possiamo certo medicalizzare il paziente trent'anni prima: verrà seguito circa 10 anni prima rispetto all'esordio probabile della malattia.



Sono affetto da amiloidosi e ho tre figli, due maschi e una femmina. Dovrebbero sottoporsi tutti al test genetico? Solo i miei figli o anche i miei nipoti?

Risponde la Prof.ssa Paola Mandich

Questa domanda tocca un argomento molto importante, e cioè la libera scelta. In una situazione di non-malattia, è il singolo individuo che decide se effettuare o meno il test presintomatico, il che vuol dire che all'interno di una famiglia può succedere che vengano prese delle scelte differenti. Oggi la situazione è stata rivoluzionata dall'approvazione di diverse nuove terapie: la paura più grande delle persone che eseguono un test presintomatico è scoprire di avere una malattia incurabile.

Per l'amiloidosi, invece, ora possiamo offrire al paziente delle opzioni terapeutiche efficaci. Per quanto riguarda i bambini, invece, secondo la legge italiana non possono essere sottoposti al test genetico in quanto a rischio per una patologia ad esordio tardivo. D'altra parte, è giusto che crescano sereni: avranno tempo per decidere, una volta diventati maggiorenni.

Sono risultata affetta da amiloidosi da transtiretina. Non appena compariranno i primi sintomi dovrò iniziare il trattamento?

Risponde il Prof. Marco Canepa

Questa è una domanda molto difficile. Noi sappiamo che l'amiloidosi è una malattia infiltrativa e progressiva, quindi il razionale è forte per un inizio precoce delle terapie. Purtroppo, però, non riusciamo a predire con certezza la traiettoria della malattia, perché anche in presenza della stessa mutazione e di quadri clinici molto simili, la progressione può essere notevolmente diversa. Nei quadri molto precoci non siamo certi che avverrà una progressione, quindi l'avvio di un trattamento potrebbe non rappresentare un beneficio a lungo termine, perché la malattia potrebbe rimanere stabile e gli eventuali effetti collaterali del trattamento potrebbero essere superiori ai benefici. Si stanno pianificando tuttavia studi clinici che mirano a valutare l'efficacia dell'inizio di trattamenti specifici in pazienti asintomatici.

Bisogna ricordare che, secondo i dati che abbiamo a disposizione, l'avvio della terapia specifica risulta efficace anche al momento della comparsa di segni e sintomi precoci, sia cardiologici che – soprattutto – neurologici. Si stanno accumulando evidenze, infatti, a favore del beneficio di un intervento precoce anche nello stadio 1 della neuropatia e negli stadi iniziali della cardiomiopatia, ovvero quando c'è una disfunzione del cuore, ma senza sintomi severi. Tuttavia la variabilità della malattia rende tutto questo difficilmente generalizzabile, e ogni paziente va valutato per le sue condizioni cliniche e strumentali specifiche.



Soffro da anni della sindrome del tunnel carpale. Quali esami potrei fare per scoprire se ho l'amiloidosi?

Risponde il Prof. Marco Canepa

Ormai da diversi anni noi cardiologi abbiamo iniziato a fare delle domande ai pazienti riguardo a questo sintomo. La presenza di un tunnel carpale in un soggetto con cuore ipertrofico, ad esempio, è importante perché potrebbe aumentare le probabilità di una diagnosi di amiloidosi cardiaca. È importante sottolineare che la sindrome del tunnel carpale è più frequente nelle donne, mentre l'amiloidosi cardiaca è tendenzialmente più frequente negli uomini. Il campanello d'allarme, secondo i dati disponibili in letteratura, è soprattutto il tunnel carpale bilaterale nel maschio con più di 60 anni senza di fattori di rischio professionali (ovvero persone che nel loro lavoro utilizzano o hanno utilizzato molto le mani).

Oggi le evidenze ci dicono che una storia di sindrome del tunnel carpale è presente in circa la metà dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca da transtiretina. Non c'è la dimostrazione, però, che fare degli screening avanzati in questo contesto sia sempre necessario. Ipotezziamo però un paziente maschio, con più di 60 anni e senza ipertensione arteriosa, con un tunnel carpale bilaterale non dovuto all'attività professionale. In questo caso potrebbe sottoporsi a un accertamento cardiologico di primo livello comprendente elettrocardiogramma ed ecocardiogramma; se almeno uno di questi esami rivelasse la presenza di un'ipertrofia ventricolare, allora riterrei necessaria un'ulteriore valutazione presso un centro specializzato nella diagnosi e cura dell'amiloidosi cardiaca.

Tra le varie forme di amiloidosi, qual è quella più grave e quale quella meno severa?

Risponde il Dr. Francesco Cappelli

La forma che ha la prognosi più severa è l'amiloidosi AL. Le amiloidosi da transtiretina mutata sono molto diverse fra loro, per cui è difficile dirlo: le forme con interessamento solo neurologico compaiono prima ma hanno un decorso di malattia più lungo, mentre quelle a fenotipo cardiaco compaiono in età più avanzata, intorno ai 65-70 anni, ma hanno un andamento di malattia un po' più rapido. In ogni caso la gravità dipende molto dall'età di insorgenza e dal tipo di mutazione sottostante, e c'è anche una grandissima variabilità fra individuo e individuo: sarebbe quindi sbagliato generalizzare in questo senso.

Per quanto riguarda invece l'amiloidosi da transtiretina wild-type, è una forma di malattia che tende a comparire in un'età più avanzata e ha un decorso relativamente lento e blando: perciò, ragionando sui grandi numeri, potremmo dire che è quella con un fenotipo più benigno, ma ovviamente dipende molto dall'età in cui può comparire. In passato l'amiloidosi da transtiretina wild-type veniva considerata una malattia del grande anziano, e veniva chiamata infatti amiloidosi senile: oggi sappiamo che è sbagliato chiamarla così, perché l'età di insorgenza può essere nella decade fra gli 80 e i 90 anni ma noi abbiamo avuto delle diagnosi anche in pazienti al di sotto dei 60 anni. La variabilità, oggettivamente, è talmente grande che noi clinici abbiamo deciso che non era corretto chiamarla amiloidosi senile, e abbiamo optato per un altro tipo di denominazione, per toglierle questa etichetta di malattia del solo anziano.



Chi è portatore ma non ha sintomi può fare sport?

Risponde il Dr. Francesco Cappelli

Dividerei la risposta secondo due categorie. Se il soggetto è portatore ma non ha sintomi e non ha alcun segno di malattia, allora non è un malato: è semplicemente il portatore di una mutazione che, se i suoi controlli sono tutti regolari, verosimilmente non si è ancora espressa. Il suo cuore è sano, quindi può fare la stessa attività fisica di qualunque altra persona della stessa età e condurre una vita assolutamente normale. Non è una persona malata, è una persona a rischio di sviluppare una malattia: le due cose sono molto diverse. Fra l'altro noi non sappiamo qual è la penetranza di queste mutazioni: ad esempio, nel nostro Centro di Firenze abbiamo molta esperienza con un tipo di mutazione che sappiamo esprimersi più tardi e meno nelle donne, quindi essere una donna è un fattore che verosimilmente protegge dallo sviluppare la malattia.

Se invece il soggetto non ha sintomi ma ha già sviluppato la malattia, riterrei che è opportuno fare un'attività fisica sotto il controllo e sotto il consiglio di uno specialista e di un cardiologo, e di non andare incontro a sforzi massimali, perché comunque si tratta di una persona che ha una cardiopatia, anche se questa cardiopatia ancora non si manifesta con i sintomi. Anche in questo caso, dunque, il concetto è che l'attività sportiva va fatta, ma con una maggiore accortezza e magari con dei controlli per valutare, insieme al proprio referente cardiologo, quali fra i tanti possibili sport sarebbe meglio praticare.

Sono malato di amiloidosi. Oltre alle terapie, dovrei seguire qualche indicazione particolare riguardo all'alimentazione e allo stile di vita? La fisioterapia può essere utile?

Risponde la Dr.ssa Laura Obici

Sicuramente la fisioterapia è molto utile: ci sono Centri che hanno una collaborazione già stabilita con un fisioterapista, mentre altri si appoggiano agli specialisti territoriali, più vicini al domicilio del paziente, che impostano dei programmi di riabilitazione. È uno strumento molto importante, che dev'essere accompagnato al trattamento. Devo dire che questo periodo di pandemia ha pesato molto sullo stato di salute di chi ha disturbi di deambulazione, perché l'essere costretti in casa e non poter svolgere attività fisica che richiede l'accesso in palestra o in piscina, ha avuto delle conseguenze. Oggettivamente, nelle valutazioni, ho notato che alcune persone hanno pagato il prezzo di questa immobilità forzata.

Dal punto di vista nutrizionale non ci sono particolari raccomandazioni, se non nelle situazioni in cui ci sono malassorbimento e calo ponderale, nelle quali è necessario un supporto specialistico per integrare adeguatamente l'alimentazione. Qualche adattamento alla dieta è necessario anche in quei pazienti che hanno problemi cardiaci o renali, e devono perciò stare attenti alle quantità di sale e di acqua che vengono introdotte nell'arco della giornata.

Anche riguardo alle abitudini di vita, non ci sono delle raccomandazioni o delle limitazioni specifiche: occorre mantenere sempre una certa attività fisica, purché proporzionata alle proprie abilità, ed evitare situazioni di pericolo, dall'instabilità al rischio di ipotensione.



Circa dieci anni fa sono stato operato di tunnel carpale: è opportuno che esegua il test genetico per l'amiloidosi?

Risponde la Dr.ssa Laura Obici

In prima istanza direi di no, perché il tunnel carpale è una manifestazione clinica molto comune. Tuttavia, una sindrome del tunnel carpale bilaterale, soprattutto in un soggetto di sesso maschile oltre i 60 anni, che non svolge un'attività che lo possa esporre a un rischio professionale, può essere un importante campanello d'allarme per un'amiloidosi sistemica, sia ereditaria che non ereditaria; anzi, penserei più alle forme non ereditarie. Se una persona ha familiarità per la sindrome del tunnel carpale bilaterale – se quindi diversi membri della famiglia, più o meno della stessa età, sono stati operati per questo motivo – forse in quel caso consiglieri il test genetico.

Non lo farei, invece, se si tratta di un membro isolato della famiglia che è stato operato soltanto da un lato, perché è una condizione veramente molto comune. Se si tratta invece di persone, soprattutto maschi oltre i 60 anni, che sono stati operati di tunnel carpale bilaterale, eventualmente anche in assenza di una storia familiare, più che il test genetico potrebbe avere senso fare una scintigrafia con un tracciante osseo. Sappiamo infatti che i depositi di transtiretina possono dare questo tipo di captazione e in questo caso la scintigrafia rappresenterebbe un metodo di screening utile per identificare un eventuale interessamento cardiaco in modo precoce.

Ci sono diversi studi in corso per cercare di capire quale sia l'effettiva prevalenza dell'amiloidosi in una popolazione selezionata sulla base del tunnel carpale. Certamente nel nostro Paese ci sono delle aree endemiche per l'amiloidosi da transtiretina, come ad esempio alcune province siciliane o l'appennino tosco-emiliano: una persona che proviene da quella zona avrebbe un motivo in più per considerare questo percorso.

Bisogna iniziare la terapia solo quando si presentano i sintomi oppure appena si scopre di avere la malattia?

Risponde la Prof.ssa Anna Mazzeo

Al momento attuale non è possibile, secondo le prescrizioni dell'AIFA, trattare in assenza di sintomi, quindi non basta avere un esame genetico positivo per iniziare una terapia. In realtà, però, è molto importante trattare il paziente in modo precoce, perciò anche la comparsa di segni o sintomi in una fase molto iniziale va cercata con estrema attenzione. Ovviamente il soggetto presintomatico che fa il test genetico non dev'essere ospedalizzato, ma deve essere osservato e valutato con cura solo nel periodo chiamato PADO (predicted age of disease onset), ovvero circa dieci anni prima rispetto alla presumibile età di insorgenza dei segni e sintomi di malattia.

Una corretta presa in cura del paziente presuppone anche il tener conto del tipo di mutazione e dell'eventuale decorso di malattia nei familiari. Oltre all'osservazione clinica e alle indagini strumentali, però, occorre anche "educare" il paziente a distinguere i sintomi aspecifici da quelli che potrebbero essere indicativi della patologia. Con un test positivo, e in una fase del tutto asintomatica, alcuni soggetti possono infatti sentirsi preda di una forte ansia e manifestare una sintomatologia che non ha alcun legame con l'amiloidosi. È quindi importante rassicurare questi pazienti e insegnare loro a riconoscere quali possono essere i sintomi connessi alla patologia, da riferire al medico.

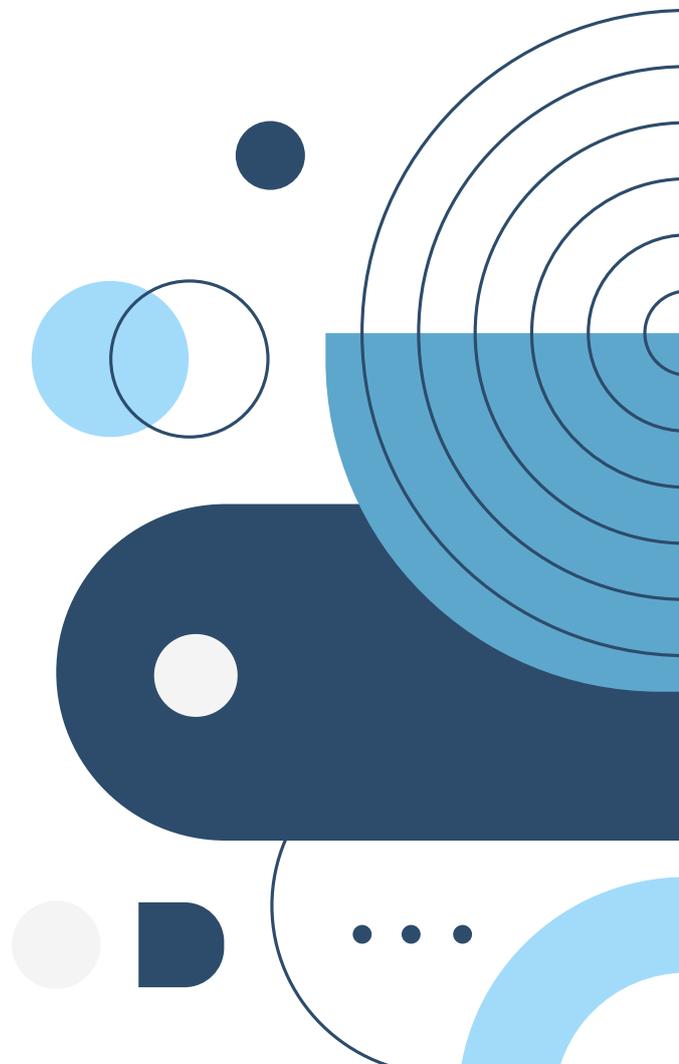
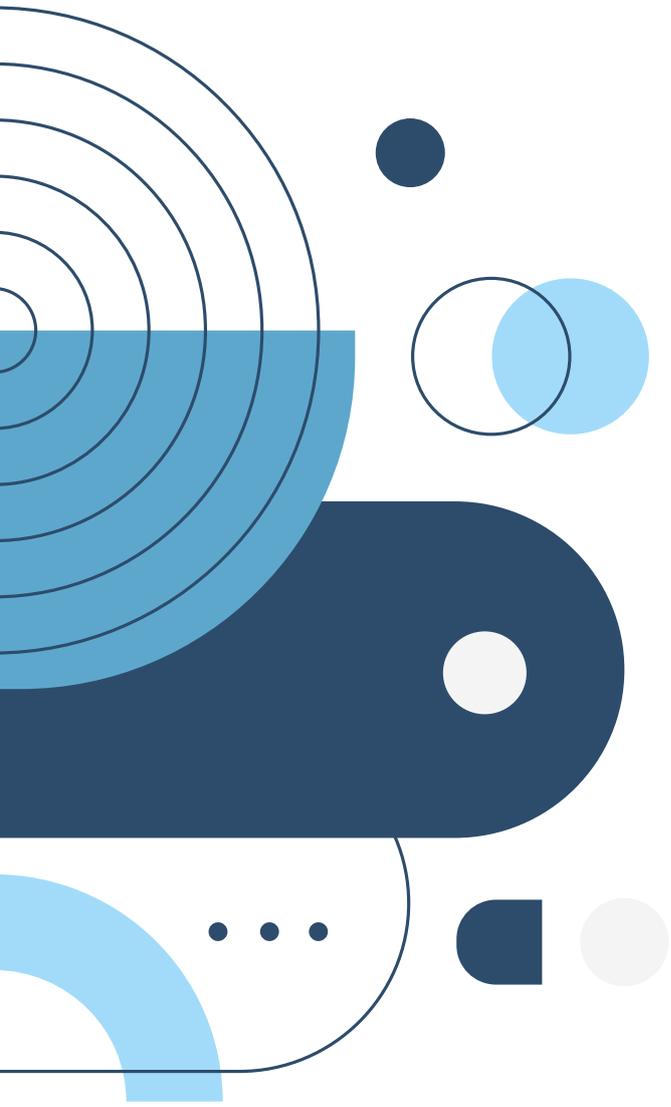


Oggi sono disponibili diversi farmaci per il trattamento dell'amiloidosi: in base a quali fattori si decide di somministrarne uno piuttosto che un altro?

Risponde la Prof.ssa Anna Mazzeo

In questi ultimi anni sono state approvate diverse ulteriori opzioni terapeutiche, e al tempo stesso è cresciuta anche l'evidenza della letteratura sull'efficacia e sulla tollerabilità di tutte queste molecole. È importante sottolineare come le molecole innovative come il patisiran e l'inotersen possano trovare un'applicazione importante non soltanto nei pazienti con neuropatia, ma anche in quelli con coinvolgimento cardiaco. Nel caso del tafamidis, il dosaggio da 61 mg ha certamente dei dati a supporto molto favorevoli, soprattutto per i casi in cui c'è un fenotipo cardiaco; se il fenotipo è prevalentemente neuropatico, il tafamidis al dosaggio di 20 mg attualmente non ha dimostrato una copertura completa.

Conosciamo sempre di più su questi farmaci, tutti efficaci e ben tollerati, ma nella scelta del tipo di farmaco da adottare per la terapia è importante pensare a diversi elementi: al tipo di soggetto, al fenotipo, alla provenienza geografica e al tipo di mutazione. Anche alla luce di quanto ormai gli studi hanno dimostrato, di fronte a un paziente con una mutazione a noi nota per avere un decorso particolarmente aggressivo, è di certo più utile approcciarsi alla terapia con dei farmaci che hanno un meccanismo più energico.



CONCLUSIONI

Andrea Vaccari

Presidente di fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS



Lo scopo principale di fAMY – che è una ONLUS, quindi un'associazione senza scopo di lucro – è quello di supportare i pazienti sotto vari punti di vista: economico, psicologico e soprattutto informativo. L'informazione, diretta sia ai medici che ai pazienti, è essenziale, ed è anche il motivo per cui, insieme all'Osservatorio Malattie Rare, abbiamo promosso la creazione di questo Quaderno AmyTour. L'amiloidosi è una malattia complessa ma oggi sempre più conosciuta, anche grazie a diverse campagne informative promosse negli ultimi anni e a iniziative lodevoli come la recentissima istituzione della **Giornata Mondiale dell'Amiloidosi**, che si celebra il 26 ottobre. L'informazione è vita, e non è solo un modo di dire: è fondamentale per sconfiggere questa malattia. A volte sento dire che l'ignoranza rende felici, e non penso che sia vero: nel nostro caso non porta a nulla. Credo anzi che sia di grande conforto essere al corrente del fatto che esistono delle soluzioni, totali o parziali, alle nostre problematiche.

Io non sono solo il presidente dell'associazione, ma anche un paziente che vive personalmente l'amiloidosi da ormai tredici anni: ho ereditato una mutazione abbastanza rara nella rarità della malattia, con interessamento neurologico, cardiaco e oculare. Quando mi è stata diagnosticata, questa malattia era quasi sconosciuta e non esistevano terapie farmacologiche, per cui ho dovuto subire un trapianto epatico. Ovviamente ero disperato, anche perché sono padre di due bambini, e tutto ciò che sto facendo fin dalla fondazione di fAMY nel 2013, lo sto facendo anche per loro.

Oggi, però, vedo un futuro abbastanza roseo, perché negli ultimi anni abbiamo assistito a una svolta che ritengo quasi epocale: le prospettive dei pazienti sono cambiate radicalmente e in un tempo brevissimo. La nostra è una malattia molto rara, ma al contrario della maggior parte delle malattie rare abbiamo a disposizione dei farmaci molto efficaci che ci possono salvare la vita. Diversi nuovi trattamenti sono stati approvati, altri studi clinici sono in corso, per fortuna i risultati sono positivi e tutto ciò rappresenta davvero una grande speranza per noi e soprattutto per le generazioni future che avranno la possibilità di avere accesso a tutti questi farmaci.

Per questo oggi non voglio più sentire, negli ospedali, che un medico non ha mai sentito nominare l'amiloidosi, che non sa come trattarla, che non sa se esistono dei farmaci. L'informazione crea il dubbio, il dubbio crea la diagnosi precoce per il paziente e tutto questo genera vita, perché solo individuando il prima possibile questa condizione è possibile accedere tempestivamente alle terapie. Scoprire la malattia nelle sue fasi finali, invece, certamente non aiuta.

La situazione sanitaria attuale ha fortemente condizionato le attività della nostra associazione e negli ultimi due anni abbiamo dovuto cancellare diversi eventi già organizzati, però grazie all'aiuto dei nostri volontari abbiamo lavorato ugualmente tantissimo. Abbiamo passato ore e ore al telefono, ad ascoltare le esigenze dei nostri associati e a cercare di risolvere per quanto possibile le loro problematiche. Nonostante l'associazione fAMY – come dice il nome, che deriva dall'inglese familial amyloidosis – si occupi solo di amiloidosi familiare, quindi ereditaria, molto spesso abbiamo aiutato anche pazienti con la forma wild-type, fornendo loro indicazioni sui centri di riferimento e i trial clinici in corso relativi ai nuovi farmaci, in modo da poter dare anche a loro una speranza in questa direzione.

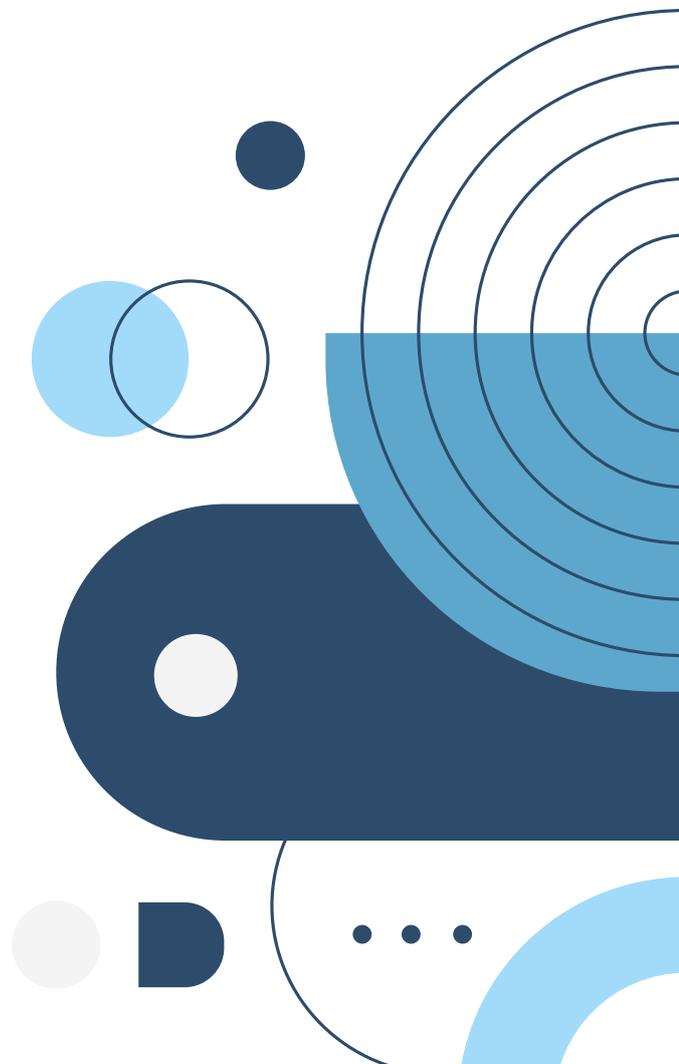
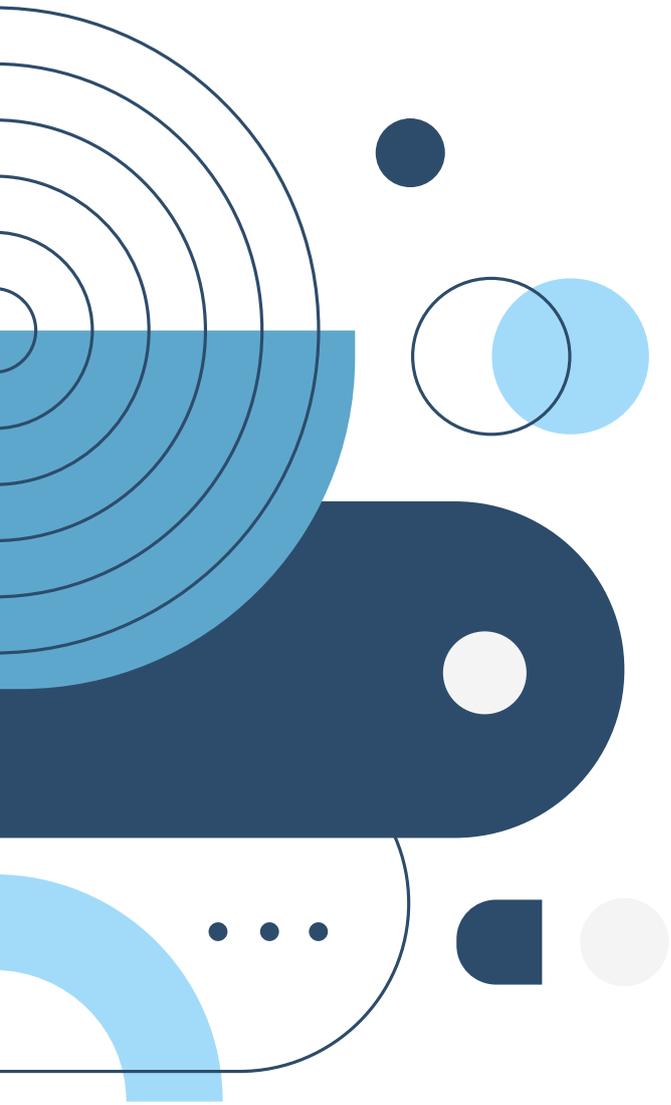
Per i pazienti affetti da amiloidosi c'è ancora tanto da fare, come c'è tanto da fare nella sanità italiana: la diagnosi e la terapia sono fondamentali, ma non bisogna dimenticare altri aspetti. Una delle principali criticità è il trasporto verso i centri di riferimento: molte persone sono impossibilitate a viaggiare per le più disparate ragioni, di tipo economico o sanitario. Adesso, inoltre, ci troviamo in un periodo di pandemia, e bisogna ricordare che siamo dei pazienti fragili: per noi è un rischio recarci nelle strutture per la somministrazione di farmaci o per semplici visite di controllo. Inoltre, quando un paziente arriva allo stadio 3 di polineuropatia, ed è quindi costretto a utilizzare la sedia a rotelle, non dico che venga completamente dimenticato ma deve organizzarsi da solo per poter andare in ospedale, con l'aiuto di un familiare che sia in grado di trasportarlo. In questa situazione, essere visitato e curato diventa pressoché impossibile, perciò spesso abbiamo aiutato le famiglie a trovare dei mezzi di trasporto che fossero adeguati a questa tipologia di pazienti.



Il fatto che le persone affette da amiloidosi stiano sperimentando un allungamento dell'aspettativa di vita è certamente fantastico, ma il rovescio della medaglia è che, invecchiando, devono fare i conti con l'avanzamento della malattia, che non sempre ha un arresto totale grazie alle terapie: si continua a perdere autonomia, si ha difficoltà a deambulare, si hanno problemi alla vista, e andare in ospedale per le visite, le infusioni o gli altri trattamenti è sempre più difficile. Infatti una delle richieste più frequenti da parte dei pazienti riguarda proprio la necessità della home care, l'assistenza domiciliare. Non è solo una questione di comodità: psicologicamente è molto stressante dover chiedere un aiuto per spostarsi da casa propria.

La preparazione e l'umanità dei medici italiani che si occupano della nostra patologia è eccellente, ma la presa in carico da parte degli enti ospedalieri non è omogenea in tutte le Regioni e non sempre garantisce la presenza di un team multidisciplinare, che è invece indispensabile per la gestione della malattia. Un altro problema estremamente importante riguarda le tempistiche che vanno dall'approvazione di un farmaco da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) fino alla sua reale somministrazione al paziente: molto spesso passano anche due anni, e per una persona affetta da amiloidosi dover aspettare anche solo sei mesi fa una grossa differenza.





I PARTECIPANTI AL PROGETTO



Osservatorio Malattie Rare

<https://www.osservatoriomalattierare.it>

L'Osservatorio Malattie Rare (OMAR), edito da RARELAB Srl, rappresenta la prima e unica testata online e agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da undici anni l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e la sua missione è produrre e far circolare un'informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder. La correttezza scientifica dell'Osservatorio Malattie Rare è assicurata da un accurato controllo delle fonti e dalla supervisione di un Comitato Scientifico composto dai maggiori esperti italiani del settore.



I PARTECIPANTI AL PROGETTO

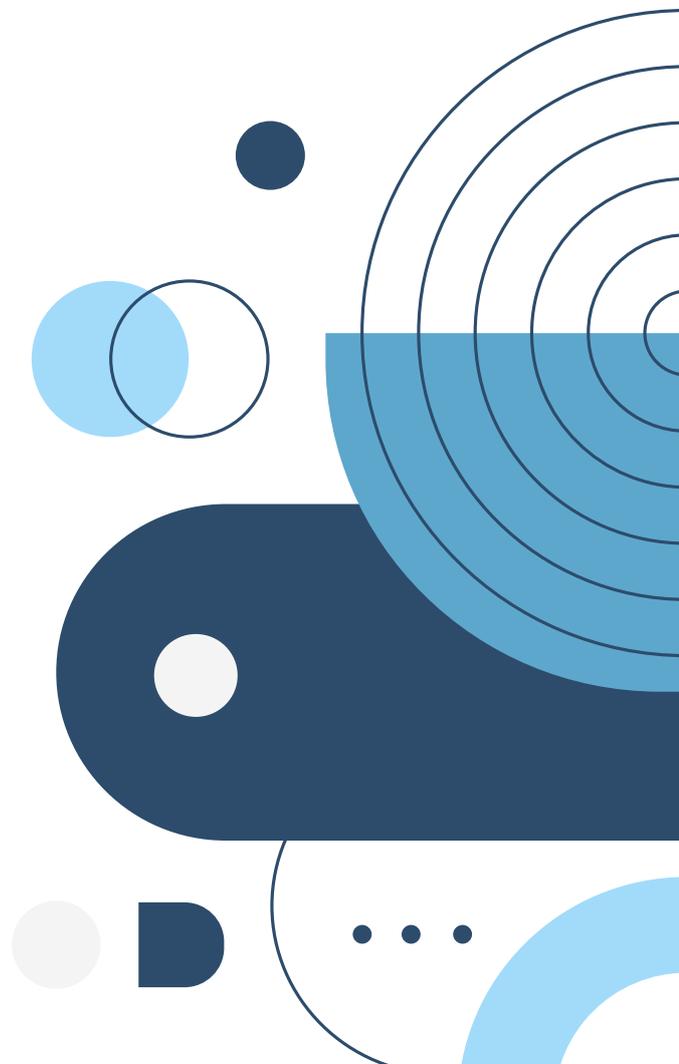
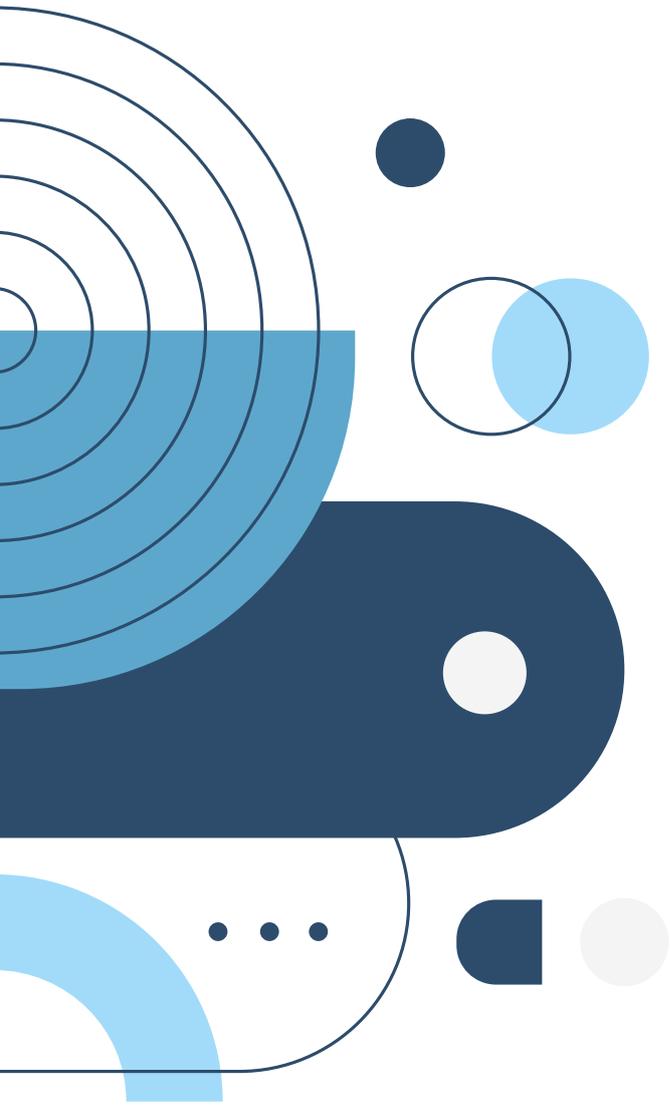


fAMY - Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS

<https://www.famy.it>

fAMY Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS è un'organizzazione non a scopo di lucro attiva dal 2013, finalizzata a promuovere iniziative di ricerca e solidarietà sociale per le persone che vivono con questa condizione. I principali scopi di fAMY sono tutelare i diritti dei malati affetti da amiloidosi familiare da transtiretina (ATTR) e informare la pubblica opinione sull'esistenza e la natura di questa patologia. L'associazione ha avviato un sito web per interagire con altre organizzazioni anche a livello mondiale, raccoglie fondi per sostenere la ricerca, divulga l'esistenza dei farmaci in grado di combattere l'amiloidosi e ne promuove l'utilizzo: è insomma un punto di riferimento per i pazienti e i loro familiari. Per conseguire questi obiettivi, fAMY si è avvalsa della preziosa collaborazione di un Comitato Scientifico, che ha fra i suoi membri alcuni dei maggiori esperti di amiloidosi a livello nazionale e internazionale, come il prof. Claudio Rapezzi dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, la dr.ssa Laura Obici del Policlinico S. Matteo di Pavia, la prof.ssa Anna Mazzeo dell'AOU G. Martino di Messina e il dr. Fabrizio Salvi dell'Ospedale Bellaria di Bologna.





BIBLIOGRAFIA

Osservatorio Malattie Rare - Focus Amiloidosi

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi>

Osservatorio Malattie Rare - Focus Amiloidosi Cardiaca

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi-cardiaca>

fAMY - Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS

<https://www.famy.it>

Orphanet - Amiloidosi

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=69

**Amiloidosi.it (Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche -
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia)**

<https://www.amiloidosi.it>

AmiloidosiCardiaca.it

<https://www.amiloidosicardiaca.it>

**Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al
meglio - Un documento di consenso fra le associazioni dei pazienti**

<https://www.osservatoriomalattierare.it/documenti/category/7-documenti-vari?download=581:amiloidosi-cardiaca-conoscerla-per-diagnosticarla-in-tempo-e-gestirla-al-meglio-28-settembre-2019>

Fondazione Telethon - Amiloidosi

<https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/amiloidosi>

