

## Deliberazione N. 0001171 del 04/08/2023

Struttura Proponente: UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management

Centro di costo: G0DG43JD1S

Proposta: 0000526 del 28/07/2023

**Oggetto:**

ADOZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELL' AMILOIDOSI  
CARDIACA

**IL DIRETTORE GENERALE (\*)**  
**Narciso Mostarda**

L'Estensore: **Antonio Silvestri**

Data 28/07/2023

Il Responsabile del Budget:

Data

Il Dirigente e/o il Responsabile del procedimento con la sottoscrizione della proposta, a seguito dell'istruttoria effettuata, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza.

Il Responsabile del Procedimento: **Antonio Silvestri**

Data 28/07/2023

Il Direttore della Struttura Proponente: **Antonio Silvestri**

Data 28/07/2023

Il Dirigente Addetto al Controllo di Gestione: **Miriam Piccini**

Data 31/07/2023

Conto Economico/Patrimoniale su cui imputare la spesa: **Presa Visione**

Direttore Amministrativo: **f.f. Marcello Valensise**

Data 31/07/2023

Parere: **FAVOREVOLE**

Direttore Sanitario: **Gerardo De Carolis**

Data 31/07/2023

Parere: **FAVOREVOLE**

Hash proposta: 189c37cf1cae13c43e80ec3f80a9ed5ec75ad59053d0bdec2f8c96a619662b76

(\*) Il documento è firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs. 82/2005 s.m.i. e norme collegate

## IL DIRETTORE UOSD QUALITÀ, CERTIFICAZIONE E SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT

### VISTI

- il D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni recante norme sul “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’art.1 della Legge 23 ottobre 1992 n. 421”;
- la L.R. 16 giugno 1994 n. 18 e successive modifiche ed integrazioni recante “Disposizioni per il riordino del Servizio Sanitario Regionale ai sensi del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni – istituzione delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere”;
- l’intesa tra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente la gestione del rischio clinico e la sicurezza dei pazienti e delle cure, ai sensi dell’art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131;
- la Legge 8 marzo 2017, n. 24 “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”;
- la deliberazione aziendale n. 404 del 14/04/2016 recante per oggetto <<Affidamento di un incarico dirigenziale di direzione di struttura semplice a valenza dipartimentale “UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management” nell’ambito della Direzione Strategica al Dott. Antonio Silvestri>>;
- la deliberazione aziendale n. 1368 del 11/10/2019 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2019 fino al 13/04/2022;
- la deliberazione aziendale n. 0925 del 13/06/2022 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2022 fino al 13/04/2027;

### PREMESSO

che all’art. 5 della succitata L. 8 marzo 2017, n. 24 “Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida” viene prescritto che “Gli esercenti le professioni sanitarie, nell’esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico- scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale”;

### DATO ATTO

che il succitato art. 5 della L. 8 marzo 2017, n. 24 prescrive che “In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali”;

### DATO ATTO

che la definizione ed implementazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresenta un obiettivo LEA demandato alla responsabilità delle Regioni e quindi delle Aziende del SSR;

### CONSIDERATO

che tra gli obiettivi della UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management rientra la definizione e la condivisione dei PDTA e l’attivazione di sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio dell’appropriatezza dei percorsi di diagnosi e cura orientati alla qualità e alla

sicurezza dei pazienti;

- DATO ATTO** che l'obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità delle cure attraverso un continuum dell'assistenza che consideri tutte le tappe del processo di cura, permettendo il superamento del concetto di singole prestazioni, migliorando gli outcome clinici "risk-adjusted", aumentando la soddisfazione dell'utenza e garantendo anche una corretta allocazione delle risorse;
- RITENUTO** necessario delineare nel contesto dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini un PDTA mirato alla gestione dell'Amiloidosi cardiaca;
- CONSIDERATO** - che all'interno dell'Azienda è stato attivato un Gruppo di Lavoro ad hoc, che ha elaborato una proposta di PDTA con approccio multidisciplinare, condivisa da tutti gli operatori che, a vario titolo, sono coinvolti nel percorso;
- CONSIDERATO** che il documento redatto è stato sottoposto a verifica e risulta coerente nella forma e nella sostanza sia con l'assetto organizzativo dell'Azienda sia con i principi del Sistema di Gestione della Qualità;
- RITENUTO** opportuno dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di Unità Operativa di assicurare la massima diffusione al presente atto deliberativo e di assicurarne l'attuazione, per quanto di competenza;
- VERIFICATO** che il presente provvedimento non comporta nessuna spesa a carico dell'Azienda;
- ATTESTATO** che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della Legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;

#### **PROPONE**

- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell'Amiloidosi cardiaca;
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;
- di disporre l'inserimento nel Portale Aziendale nella pagina dedicata al Risk Management e Sicurezza delle Cure.

**IL DIRETTORE U.O.S.D. QUALITA', CERTIFICAZIONE E  
SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT  
(Dott. Antonio Silvestri o suo sostituto)**

**IL DIRETTORE GENERALE**

- VISTE** le deliberazioni della Giunta Regionale Lazio n. 5163 del 30/06/1994 e n. 2041 del 14/03/1996;
- VISTI** l'art. 3 del D.Leg.vo n. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 9 della L.R. n. 18/94;
- VISTO** il decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00198 del 28 ottobre 2021;
- VISTA** la propria deliberazione n. 1523 del 2 novembre 2021;
- LETTA** la proposta di delibera, "Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell'Amiloidosi cardiaca" presentata dal Direttore della UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management;
- PRESO ATTO** che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi dell'art. 1 della Legge 20/1994 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;
- VISTI** i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

**DELIBERA**

di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell'Amiloidosi cardiaca;
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;
- di disporre l'inserimento nel Portale Aziendale nella pagina dedicata al Risk Management e Sicurezza delle Cure.

La struttura proponente curerà gli adempimenti consequenziali del presente provvedimento.

*Il presente atto è pubblicato nell'Albo dell'Azienda nel sito internet aziendale [www.scamilloforlanini.rm.it](http://www.scamilloforlanini.rm.it) per giorni 15 consecutivi, ai sensi della Legge Regionale 31.10.1996 n. 45.*

**IL DIRETTORE GENERALE**  
*(Dr. Narciso Mostarda o suo sostituto)*

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 1 di 40

	<b>Gruppo di Lavoro Aziendale</b>	<b>Disciplina</b>	<b>Ruolo</b>	<b>Firma</b>
<b>REDAZIONE</b>	<b>Staff di coordinamento:</b> Antonio Silvestri	UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management	Medico	
	<b>Coordinatore Clinico:</b> Domenico Gabrielli	UOC Cardiologia	Medico	
	<b>Componenti:</b> Giovanni Pulignano	UOC Cardiologia	Medico	
	Federica Re	UOC Cardiologia	Medico	
	Fiammetta Albi	UOC Cardiologia	Medico	
	Primo Italo Bertoldi	UOC Cardiologia	CPSE	
	Irene Bottillo	UOC Laboratorio di Genetica Medica	Biologo	
	Vitaliano Buffa	UOC Diagnostica per immagini	Medico	
	Attilio Castellaneta	UOC Medicina Interna	Medico	
	Lucia d'Alba	UOC Gastroenterologia	Medico	
	Maria Grazia Garzia	UOC Ematologia	Medico	
	Geza Halasz	UOC Cardiologia	Medico	
	Stefano Millarelli	UOC Otorinolaringoiatria	Medico	
	Enrico Natale	UOSD Diagnostica Cuore	Medico	
	Marco S. Nazzaro	UOC Cardiologia	Medico	
	Cinzia Paglino	UOC Cardiologia	Infermi	
	Antonio Petrucci	UOC Neurologia	Medico	
	Federico Ranocchi	UOC Cardiochirurgia	Medico	
	Massimo Scorretti	UOC Patologia Clinica	Medico	
	Maria Denitza Tinti	UOC Cardiologia	Medico	
Stefano Tolone	UOC Cardiologia	Medico		
Claudia Torretta	DIPRO	PO		
Guido Ventroni	UOC Medicina Nucleare	Medico		
Monica Verde	UOSD Servizi Cardiologici integrati	Medico		

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 2 di 40

**Hanno contribuito alla redazione del documento:**

**DISCIPLINA**

Francesco Musumeci	UOC Cardiochirurgia
Francesco De Felice	UOC Cardiologia
Sandro Petrolati	UOSD Servizi Cardiologici Integrati
Luca De Rosa	UOC Ematologia
Amedeo Pergolini	UOC Cardiochirurgia

A tutti loro va un sincero e cordiale ringraziamento.

<b>VERIFICA</b>	<b>Dott. Antonio Silvestri</b> Responsabile Aziendale per la Qualità (RAQ)	03/07/2023	
<b>APPROVAZIONE</b>	<b>Dott. Gerardo De Carolis</b> Direttore Sanitario Aziendale		
<b>VALIDAZIONE</b>	<b>Dott. Narciso Mostarda</b> Direttore Generale		

Rev.	Data	Causale delle modifiche	Codifica
0.0	19/06/2023	Prima stesura	A cura del RAQ

<i>TRASMESSO IL: 26/06/2023</i>	<i>CODIFICATO IL: 03/07/2023</i>	<i>DISTRIBUITO IL:</i>
---------------------------------	----------------------------------	------------------------

<b>Lista di distribuzione(I livello)</b>
Direttore Sanitario
Direttore Amministrativo
Direttori di Dipartimento
Direttori di Strutture Complesse
Direttori di Strutture Semplici a valenza Dipartimentale; Responsabili di Strutture Semplici

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO        TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA        AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 3 di 40

**INDICE**

<b>1.</b>	PREMESSA .....	4
<b>2.</b>	SCOPO .....	8
<b>3.</b>	CAMPO DI APPLICAZIONE .....	9
<b>4.</b>	CRITERI DI ACCESSO .....	9
<b>5.</b>	DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI .....	11
<b>6.</b>	DIAGRAMMA DI FLUSSO .....	12
<b>7.</b>	RESPONSABILITA' .....	13
<b>8.</b>	DIAGNOSI. PRESENTAZIONE CLINICA E DATI STRUMENTALI	15
<b>9.</b>	ALGORITMO DIAGNOSTICO	19
<b>10.</b>	STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO	23
<b>11.</b>	TERAPIE SPECIFICHE	24
<b>12.</b>	GESTIONE DELLA TERAPIA CARDIOLOGICA	27
<b>13.</b>	FOLLOW-UP E CONTINUITA' ASSISTENZIALE	29
<b>14.</b>	RUOLO INFERMIERISTICO	31
<b>15.</b>	SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI .....	31
<b>16.</b>	EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE .....	31
<b>17.</b>	MONITORAGGIO, INDICATORI E PARAMETRI DI CONTROLLO .....	31
<b>18.</b>	BIBLIOGRAFIA .....	32
	ALLEGATI .....	37

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 4 di 40

## 1. PREMESSA

Le Amiloidosi sono un gruppo di patologie sistemiche relativamente rare, invalidanti e spesso fatali, caratterizzate dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili costituite da proteine ripiegate in maniera anomala. Esistono diverse forme di amiloidosi–acquisite o ereditarie –, ognuna delle quali è dovuta ad una specifica proteina. Si tratta di patologie multisistemiche, che colpiscono numerosi organi e tessuti: cuore, reni, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi. Il cuore, in particolare, è l'organo bersaglio in cui l'amiloide si deposita più frequentemente, dando luogo a una grave forma di cardiopatia a fenotipo ipertrofico-restrittivo, chiamata "Amiloidosi Cardiaca" (CA) che può interessare le pareti del cuore oppure le valvole o il sistema di conduzione. La CA è una patologia rapidamente progressiva spesso confusa con altre e quindi sotto diagnosticata e la cui reale prevalenza e incidenza restano sconosciute. L'epidemiologia dell'amiloidosi è radicalmente cambiata negli ultimi anni. Il numero di diagnosi di amiloidosi correlata alla transtiretina (ATTR) ha avuto un andamento esponenziale, in particolare, per quanto riguarda la forma wild-type (ATTRwt), che oggi non è più da considerare rara, la crescente incidenza è legata all'invecchiamento della popolazione. La CA è in realtà largamente sottodiagnosticata, come dimostrano studi autoptici che riportano la presenza di ATTRwt in circa il 25% dei soggetti con più di 85 anni ed è stata descritta nel 12% dei soggetti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, e nell'8% dei pazienti con stenosi aortica. Questo incremento, oltre a corrispondere ad un vero aumento di nuovi casi, avviene anche per l'aumentata capacità di porre diagnosi da parte di tutte le specialità interessate: internisti, cardiologi, neurologi ed ematologi. L'aumentata capacità di diagnosi è legata principalmente a tre fattori:

- la disponibilità di metodiche non invasive, come la scintigrafia con traccianti ossei, che hanno assunto il ruolo di standard diagnostico in molte condizioni, consentendo quindi di evitare spesso il ricorso alla biopsia;
- la disponibilità di nuove terapie specifiche, "disease-modifying" in grado di agire sulla cascata amiloidogenica
- l'aumentata diffusione delle conoscenze.

Una delle barriere alla diffusione della conoscenza dell'amiloidosi è sempre stata la scarsa consapevolezza di malattia e frammentazione delle competenze in tanti ambiti specialistici. Occorre dunque agire con urgenza affinché i medici siano sempre più informati, e allo stesso tempo sensibilizzare le istituzioni e l'opinione pubblica su questa condizione.

### 1.1 VARIANTI CLINICHE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA

Grazie all'immunoistochimica e all'immunofluorescenza è possibile classificare i diversi tipi di amiloidosi in base alle specifiche proteine amiloidogeniche, in cui il processo di ripiegamento che serve a formare la struttura tridimensionale è errato (misfolding) e dà origine a una proteina con anomalie strutturali, insolubile e priva di attività biologica. Le cellule non riescono a degradare questa sostanza, che con il tempo continua quindi a depositarsi finché tessuti e organi perdono progressivamente la loro funzionalità. Si utilizza la lettera A per designare la sostanza amiloide, seguita da un riferimento alla proteina amiloidogenica. Ad esempio, quando le fibrille amiloidi derivano dalle catene leggere delle immunoglobuline, la proteina fibrillare amiloide verrà designata come AL e la patologia sarà l'amiloidosi AL. Ad oggi sono state identificate 36 proteine amiloidogeniche. Da un punto di vista

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 5 di 40

clinico, i tipi di amiloidosi sono ulteriormente classificati in base al fatto che siano acquisiti o legati a mutazioni e sistemici oppure localizzati a specifici organi.



## 1.2 AMILOIDOSI CARDIACA

Il cuore è tra gli organi dove generalmente si ha il maggiore accumulo di amiloide. La deposizione di questa sostanza nel miocardio incrementa lo spessore delle pareti dei ventricoli, che diventano più rigide, ne riduce l'efficienza contrattile e ne altera il rilasciamento. L'infiltrazione può coinvolgere anche gli atri, le valvole, il sistema di conduzione e il pericardio. Solo 9 proteine hanno la capacità di depositarsi a livello del miocardio. Si stima tuttavia che più del 98% delle CA sia causato da soli due tipi: le catene leggere (AL) e la transtiretina (ATTR). La prognosi per i pazienti è di circa 1 anno in caso di amiloidosi AL, e di 3-5 anni nella forma ATTR. La diagnosi precoce, quindi, è necessaria per consentire l'implementazione della terapia per ambedue le forme.

### a. AMILOIDOSI DA CATENE LEGGERE (AL)

La AL è la forma più comune di amiloidosi sistemica: l'incidenza stimata della malattia è di 10 casi per milione di abitanti per anno, la prevalenza stimata è di 40.5 casi/milione, l'incidenza di 14.0 casi/milione/anno; il 50% circa dei pazienti presenta interessamento cardiaco. È una forma non ereditaria e in questo caso la sostanza amiloide è formata dalle catene leggere (kappa o Lambda) di immunoglobuline monoclonali che sono prodotte nel midollo osseo dalle plasmacellule. Questo tipo di amiloidosi può presentarsi in associazione a Mieloma Multiplo (MM) nel 10-15% dei casi, o macroglobulinemia di Waldenström, ovvero di early/smouldering myeloma, ma più frequentemente si

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 6 di 40

sviluppa a partire da un clone plasmacellulare indolente (MGUS-gammopatia monoclonale di significato incerto). Colpisce spesso il cuore, ma possono essere coinvolti anche altri tessuti e organi (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.

#### **b. AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA (ATTR)**

Nella ATTR la proteina coinvolta è la transtiretina (TTR): prodotta dal fegato, e che normalmente trasporta la vitamina A (retinolo) e gli ormoni tiroidei (tiroxina). In questa forma i depositi possono interessare principalmente il cuore, il sistema nervoso periferico o ambedue i distretti. Questa condizione, (Figura 1), si divide a sua volta in due forme: l'amiloidosi da transtiretina ereditaria o mutata (ATTRv) e l'amiloidosi da transtiretina wild-type (ATTRwt).

La forma ereditaria ATTRv 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. Il gene che codifica per la TTR si trova sul cromosoma 18 (18q12.1). Le mutazioni puntiformi sono le più frequenti, con uno spettro di mutazioni associate a fenotipi prevalentemente neurologici o cardiologici (Figura 2). Sono state descritte più di 120 mutazioni nel gene TTR, anche se non tutte sono associate ad ATTR. Ciascuna mutazione ha una specifica distribuzione geografica e un diverso potenziale patogenetico e determina la sintesi di proteine con diverso tropismo tissutale. Una delle manifestazioni più comuni della ATTRv è la polineuropatia amiloide familiare, caratterizzata da un interessamento prevalente del sistema nervoso periferico, con manifestazioni di tipo sensori-motorio e autonomo (Figura 1). In questa condizione si può riscontrare anche un interessamento cardiaco, nonché depositi di amiloide a livello dei reni e del globo oculare. 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.

La ATTRwt (non mutata) è una forma non ereditaria, in passato detta amiloidosi cardiaca senile, perché colpisce in particolare i maschi di età superiore ai 65 anni. Ha una prevalenza relativamente alta (circa 10-18%) fra i soggetti anziani con diagnosi di scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata, pseudo ipertrofia ventricolare, aritmie e disturbi di conduzione e talora stenosi aortica a basso flusso (8%): è dunque relativamente comune nella popolazione anziana, ma ciò nonostante è ampiamente sottodiagnosticata.

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, aritmie e disturbi di conduzione. 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 (Vedi Figura 1). Un problema relativamente frequente, e che può complicare il processo diagnostico, è rappresentato dalla coesistenza di ATTR e MGUS, che varia dal 27 al 39%, in particolare nei pazienti anziani. È necessaria quindi una valutazione Ematologica approfondita, poiché il decorso clinico e il trattamento dell'AL e della ATTR sono distinti.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO        TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA        AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 7 di 40

### c. Amiloidosi AA

Conosciuta anche come amiloidosi infiammatoria o reattiva, è caratterizzata dall'essere spesso associata alla presenza di un'infiammazione cronica, dovuta ad esempio a infezioni o neoplasie. In questa forma di amiloidosi si ha la deposizione di fibrille di siero-amiloide A (SAA), una delle proteine di fase acuta. Questa è un'apolipoproteina prodotta dal fegato in risposta ad uno stimolo infiammatorio, oltre che essere un costituente delle lipoproteine ad alta densità. È una patologia che interessa molto spesso il rene, oltre che milza, fegato, tratto gastrointestinale e raramente il cuore.

### d. Amiloidosi da $\beta$ 2-microglobulina

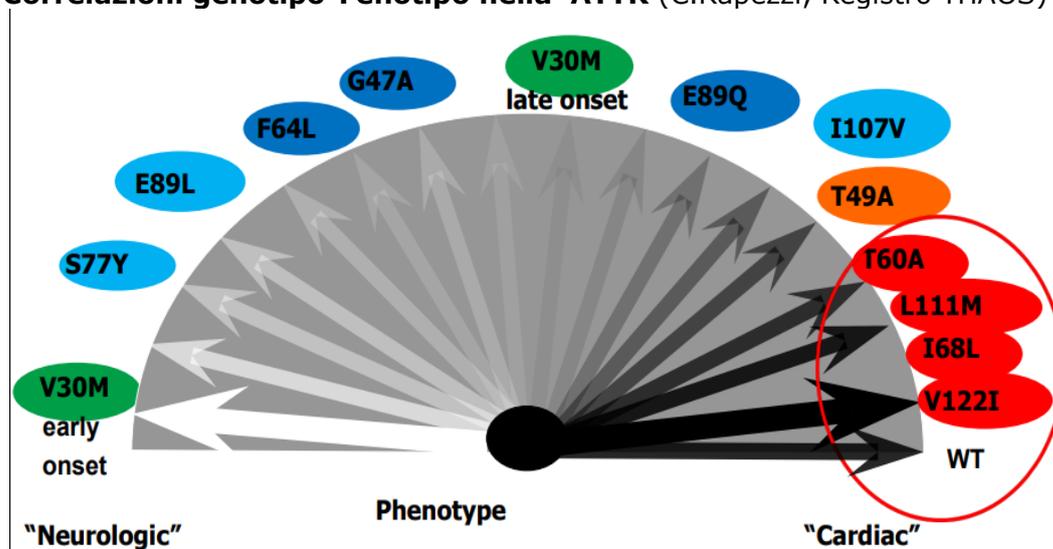
Nei pazienti uremici in emodialisi è stata spesso osservata una forma di amiloidosi da accumulo di  $\beta$ 2-microglobulina, componente del complesso maggiore di istocompatibilità con un ruolo importante nelle patologie autoimmuni. Si riscontra una deposizione prevalente a carico del tessuto osteo-articolare e tendineo e più raramente a livello cardiaco.

**Figura 1: RedFlags: Segni, sintomi e reperti strumentali che devono indurre il sospetto di CA**

Red flags extracardiaci			Red flags cardiaci		
Clinici	Polineuropatia periferica	AL, ATTR	Clinici	Ipotensione o normalizzazione di PA	AL, ATTR
	Disautonomia, alteraz sensorio	AL, ATTR		Laboratorio	Aumento eccessivo di NT-proBNP
	Macroglossia	AL	Livelli elevati di troponina		AL, ATTR
	Sdr tunnel carpale bilaterale	ATTR	ECG		Ridotto voltaggio QRS/massa ratio
	Rottura tendine del bicipite	ATTRwt		Pattern pseudoinfartuale	AL, ATTR
	Stenosi del canale lombare	ATTRwt		Disturbi di conduzione AV e IV	AL, ATTR
	Dito a scatto	ATTRwt	2D-Eco	Aspetto granular sparkling miocardio	AL, ATTR
	Depositi vitreali	ATTRv		Aumento spessore biventricolare	AL, ATTR
	Storia familiare	ATTRv		Ridotto strain long. con apical sparing	AL, ATTR
	Laboratorio	Lividi cutanei	AL	CMR	LGE subendocardico/transmurale
Proteinuria		AL	Elevati valori di T1 nativo		AL, ATTR
Insufficienza renale		AL	Aumentato ECV, Anomala cinetica del gadolinio		AL, ATTR

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 8 di 40

**Figura 2: Correlazioni genotipo-Fenotipo nella ATTR (C.Rapezzi, Registro THAOS)**



## 2. SCOPO DEL PDTA AMILOIDOSI CARDIACA

In Italia ancora poche Regioni, Aziende Sanitarie o singoli presidi ospedalieri si sono dotati di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la CA. Il presente documento descrive il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'AOSCF e si prefigge i seguenti obiettivi:

- definire la diagnosi di soggetti con "ipertrofia ventricolare sinistra associata a ben definiti segni e sintomi (*redflags*)" attraverso uno specifico processo diagnostico;
- realizzare la presa in carico di soggetti con sospetta o accertata CA e monitorare le diverse fasi della malattia inserendo il paziente in un percorso multidisciplinare, basato su evidenze scientifiche e *best practice*, che accresca la possibilità di convivere con questa patologia a lungo termine e con buona qualità di vita;
- organizzare e facilitare il percorso gestionale, in collaborazione con altri specialisti e strutture intra-aziendali, al fine di migliorare i tempi dell'iter diagnostico;
- prescrivere tempestivamente terapie modificanti il decorso della malattia e/o la relativa sintomatologia;
- ottimizzare i livelli qualitativi delle cure, monitorando indicatori di processo, e identificare le risorse appropriate;
- migliorare la comunicazione tra i membri del gruppo multidisciplinare, tra lo staff medico i pazienti e le loro famiglie, garantendo la restituzione dell'informazione al curante e collaborando con servizi territoriali, in particolare nella domiciliazione della terapia;
- organizzare un sistema di raccolta e analisi dei dati, al fine di creare un flusso informativo per la rete sanitaria regionale ed interregionale;
- produrre e diffondere nuove conoscenze sulla malattia attraverso la ricerca collaborativa e la formazione di personale dedicato;
- realizzare un'integrazione orizzontale del Centro con la filiera delle cure intermedie (case di comunità - ospedali di comunità - assistenza domiciliare integrata) e con servizi territoriali riabilitativi e socio-sanitari.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 9 di 40

### 3. STRUTTURA ORGANIZZATIVA E CAMPO DI APPLICAZIONE

**Il Centro per la Amiloidosi Cardiaca è organizzato su tre livelli di attività:**

**3.1.1 Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco:** Ambulatorio dedicato alla presa in carico e cura a lungo termine dei pazienti con Scompenso Cardiaco di varia eziologia (comprese quella ischemica, valvolare, ipertensiva, infiammatoria, cardiotossica e da malattie infiltrative o del muscolo cardiaco), attivo dal 1995, e afferente alla Rete Nazionale IN-HF dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri e sede di coordinamento del PDTA Scompenso Cardiaco Aziendale.

**3.1.2: Ambulatorio delle Cardiomiopatie:** ambulatorio dedicato alle malattie del muscolo cardiaco attivo dal 1998 ed oggi sede del Centro di Riferimento Regionale per la AFD (BURL n. 20 sup n.3 del 08-03-2018) inserito nella Rete Regionale Malattie Rare.

Ambedue questi Ambulatori sono siti al piano terra del Padiglione Puddu dell'Ospedale S.Camillo e sono facilmente raggiungibili anche per i portatori di disabilità che possono, previa autorizzazione, giungere con la propria vettura fino al portone di ingresso. Questi Ambulatori fanno parte della UOC di Cardiologia e sono integrati con i vari setting di supporto assistenziale (degenza ordinaria, terapia intensiva) e con i servizi ad alta specializzazione (UOS Cardiologia Interventistica, UOS Aritmologia). La UOC Cardiologia è un Centro Prescrittore della Regione Lazio di terapie "Disease-modifyng" per diverse cardiopatie, compresa la CA ATTR.

**3.2 Day Hospital e/o Ambulatori Specialistici:** dove viene svolto l'iter diagnostico strumentale (escluso quello cardiologico) di specifica competenza, inclusivo di biopsie, consulenze di altri specialisti dell'equipe multidisciplinare ed eventuali indagini e/o trattamenti infusionali da loro prescritti.

**3.3 Ricovero in Regime ordinario** che viene attualmente riservato ai casi con sintomi cardiologici gravi (scompenso cardiaco, aritmie, angina) che accedono al Pronto Soccorso e che non possano essere gestiti in ambulatorio. Il Ricovero avviene presso l'Area Critica e le Unità di degenza Long e Week della UOC di Cardiologia.

In accordo con l'Intesa Stato-Regioni (23/03/2005 art.4 ) e con il recente documento "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione di farmaci orfani" (2), il Centro di Riferimento dovrà *garantire servizi specialistici nell'ottica di un team multidisciplinare, in grado di affrontare i numerosi problemi che la malattia comporta nel tempo, e che preveda l'intervento di specialisti afferenti a diverse Unità Operative : UOC Cardiologia, UOC Ematologia UOC Radiologia-UOC Medicina Nucleare- UOC Nefrologia-UOC Genetica.*

### 4. CRITERI DI ACCESSO AL PDTA

Il diagramma di flusso è riportato a pagina 13. I pazienti giungono all'osservazione del Centro sia attraverso la richiesta di Consulenza da parte degli Specialisti delle diverse UOC dell'Azienda, sia a richiesta di Visita da parte di Medici Specialisti o di Medicina Generale del Territorio, attraverso un "percorso interno". L'accesso al Centro è appropriato per tutti i pazienti con sospetto di CA, ai primi segni o sintomi di un coinvolgimento cardiologico (ipertrofia ventricolare sinistra con SIV >12 mm associata a caratteristiche "redflags" sia cardiache che extra-cardiache) (Figura 2).

L'accesso avviene attraverso segnalazione diretta ai nostri Ambulatori (mail aziendale - telefono - fax) con ricetta regionale per i pazienti esterni o con richiesta di consulenza/codice 6 per i pazienti interni.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO        TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA        AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 10 di 40

### 5.1 Codici ICD CM

<b>Codici ICD CM</b>	<b>Descrizione</b>
89.7.00	Visita specialistica Cardiologica
89.01	Anamnesi e valutazione definite brevi
88.72.2	Eco-Dopplergrafia cardiaca
88.72.3	Eco-Color DopplerGrafia Cardiaca
89.52	Elettrocardiogramma
89.50	Elettrocardiogramma dinamico sec Holter
89.44.1	Test Cardiopolmonare
89.44.2	Test del cammino dei 6 minuti
89.37.1	Spirometria
91.49.2	Prelievo sangue venoso
90.62.2	Emocromo completo
90.16.3	Creatinina
88.925.001	Cine RM del cuore
88.924.001	RMN cardiaca con e senza mdc
92.18.2	Scintigrafia Ossea Total Body con 99mTc- difosfonati
90.82.3	Troponina I hs
90.21.2	NT proBNP
90.75.1	Proteina Siero Amiloide A
90.10.1	Beta2 microglobulina
90.72.3	Proteina C reattiva
90.38.4_0	Protidogramma [S] (Protidemia frazionata, Elettroforesi proteica, Profilo proteico)
90.38.5_4	Proteine [U] 24 ore
90.38.5_2	Proteine [S]
90.28.4_4	Catene leggere libere nel sangue kappa [S]
90.69.2_3	Proteinuria Bence Jones [U]
90.28.4_5	Catene leggere libere nel sangue lambda [S]
90.69.2_2	Tipizzazione delle componenti monoclonali [S]
90.39.1_0	Elettroforesi delle proteine urinarie [U]
91.30.3	Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento
89.01_	Consulenza di genetica medica di controllo
89.01_53	Visita Ematologica di controllo

<b>Procedure</b>	<b>Descrizione</b>
P428	PAC per la gestione dello scompenso cardiaco
PV58	PAC Somministrazione farmaci
100.920	Biopsia endomiocardica
83.21	Biopsia[agobiopsia] dei tessuti molli
26.11	Biopsia [agobiopsia] di ghiandola o dotto salivare
41.31	Biopsia del Midollo Osseo

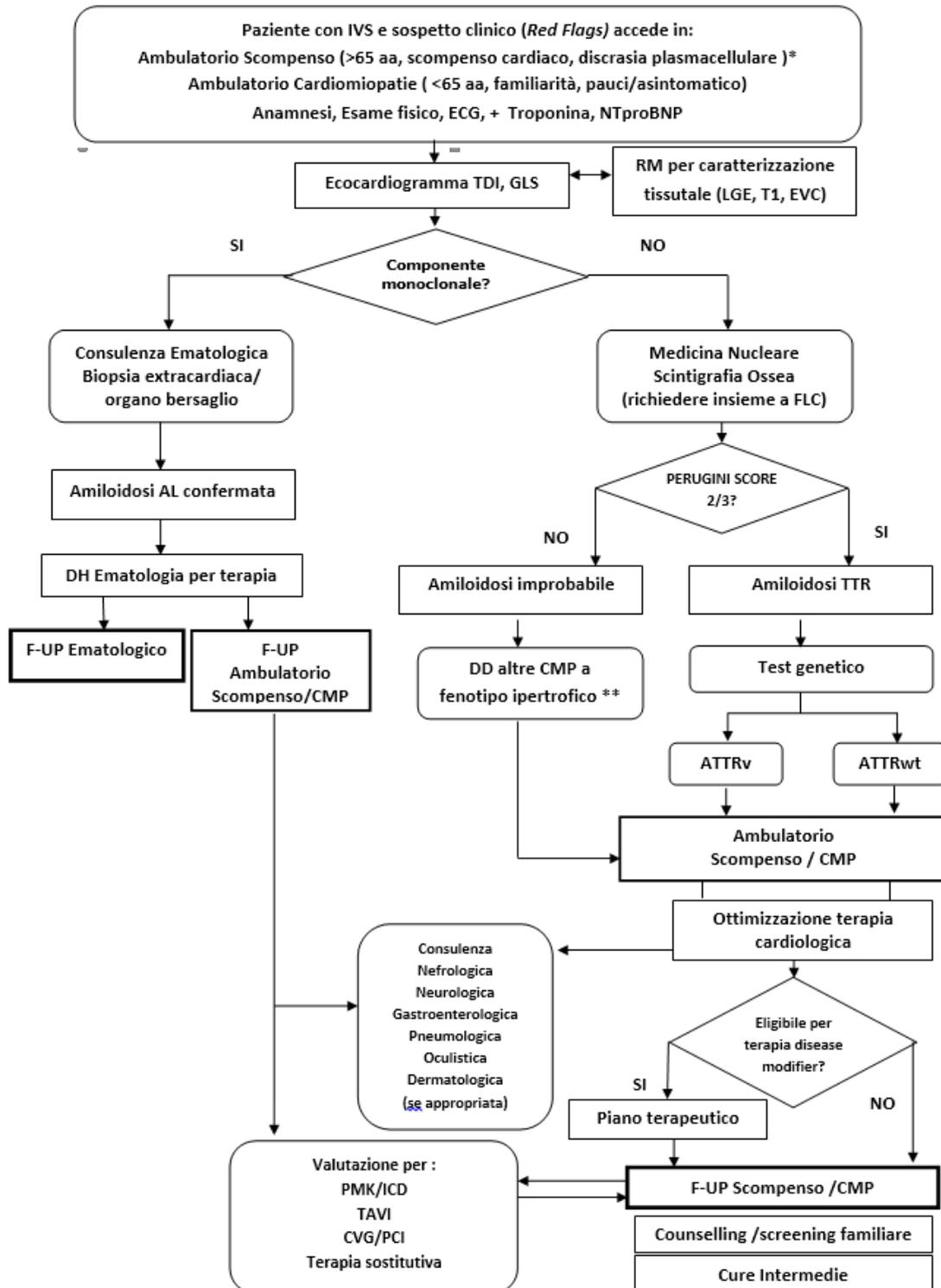
Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO        TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA        AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 11 di 40

## 5.2 DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

<b>AC</b>	Amiloidosi Cardiaca
<b>TTR</b>	Transtiretina
<b>AL</b>	Amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline
<b>ATTR</b>	amiloidosi da transtiretina
<b>v</b>	Variante mutata
<b>WT</b>	Variante Wild -type
<b>SPECT</b>	single-photon emission computed tomography
<b>IFE</b>	Immunofixation electrophoresis
<b>SPEP/UPEP</b>	serum/urine proteinelectrophoresis.
<b>MGUS</b>	gammapatia monoclonale di significato incerto
<b>FLC</b>	Free Light Chain – Catene leggere libere
<b>CM</b>	Componente Monoclonale
<b>ECG</b>	Elettrocardiogramma
<b>NT-proBNP</b>	Frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B;
<b>LGE</b>	captazione tardiva di gadolinio
<b>ECV</b>	volume extracellulare
<b>RMC</b>	risonanza magnetica cardiaca

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 12 di 40

**6. DIAGRAMMA DI FLUSSO**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 13 di 40

### **RESPONSABILITA'**

L'organizzazione del Centro prevede il coinvolgimento multidisciplinare di diversi medici specialisti. Per ogni unità operativa coinvolta, sono specificate le prestazioni, le modalità di accesso, i luoghi di cura, i tempi e lo specialista referente. Al fine di condividere il follow up dei pazienti, è auspicabile la creazione di una cartella informatizzata condivisa nella quale si inseriscono le relazioni delle visite e degli esami eseguiti. Questo aspetto facilita e semplifica l'interazione tra gli specialisti, fornendo contestualmente al paziente informazioni sempre aggiornate sul suo stato clinico. Gli incontri del gruppo di lavoro dovrebbero svolgersi con cadenza trimestrale in presenza o tramite piattaforma web.

### **ELENCO DELLE UOC/UOSD**

UOC Cardiologia	Prof. Domenico Gabrielli
UOC Cardiochirurgia	Prof. Francesco Musumeci
UOSD Servizi Cardiologici Integrati	Dr. Sandro Petrolati
UOC Ematologia	Dr. Luca De Rosa*
UOSD Medicina Nucleare	Dr. Guido Ventroni
UOC Radiologia	Dr. Andrea Cortese
UOC Genetica	Prof.ssa Paola Grammatico
UOC Nefrologia	Dott. Paolo De Paolis
UOC Otorinolaringoiatria	Dott. Gianluca Bellocchi
UOC Neurologia	Dott. Claudio Gasperini
UOC Medicina interna	Dott.ssa Anna Linda Patti
UOC Gastroenterologia	Dott. Roberto Faggiani

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 14 di 40

**MATRICE DELLE RESPONSABILITA'**

ATTIVITA'  OPERATORE	cardiologo	Infermiere	Specialista	PO	Coordinatore
Visita cardiologica	<b>R</b>	C			
Comunicazione appuntamenti e organizzazione cartelle	I	<b>R</b>			
Esecuzione ECG	C	<b>R</b>			
Montaggio Holter	C	<b>R</b>			
Test del cammino dei 6 minuti	C	<b>R</b>			
Test cardiopolmonare	<b>R</b>	C			
Spirometria	<b>R</b>	C			
Eco da sforzo	<b>R</b>	C			
Visite specialistiche		C	<b>R</b>		
RMN			<b>R</b>		
Prelievi /infusioni	C	<b>R</b>			
Monitoraggio dei vari indicatori	<b>R</b>	I	C	C	
Scintigrafia Ossea			<b>R</b>		
Biopsia Extracardiaca			<b>R</b>		
Laboratorio			<b>R</b>		
Monitoraggio applicazione PDTA					<b>R</b>
Biopsia	I	C	<b>R</b>		

**R=** responsabile; **C=** coinvolto; **I=** informato

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 15 di 40

## 8.1. DIAGNOSI. PRESENTAZIONE CLINICA E DATI STRUMENTALI

### 8.1.1 Dati clinici

Il coinvolgimento cardiaco nella CA si manifesta con segni e sintomi di cardiomiopatia restrittiva e/o scompenso a FE preservata (dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo, edema periferico, epatomegalia, ascite, turgore giugulare). Altre possibili cause di ipertrofia miocardica non escludono la diagnosi di AC: i pazienti con ATTRwt sono affetti da ipertensione arteriosa in oltre la metà dei casi e possono presentare valvulopatia mitralica o stenosi aortica di entità anche severa. Sono relativamente frequenti le sincopi ricorrenti da ipotensione ortostatica o Blocco AV. Questi segni e sintomi tuttavia si sviluppano tipicamente nelle fasi avanzate della malattia, mentre negli stadi iniziali il coinvolgimento cardiaco può essere clinicamente silente o paucisintomatico. La storia di un Paziente con CA è spesso ricca di elementi suggestivi (conosciuti come "**RedFlags**"), osteoarticolari, oftalmologici, neurologici e gastrointestinali, che possono precedere di diversi anni l'esordio clinico conclamato (Figura 1). Il tempo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi varia tra i 6 e i 30 mesi. Per quanto riguarda la ATTR, ad esempio, meno del 50% dei pazienti riceve la diagnosi entro i 6 mesi dall'esordio.

La ATTRv presenta una significativa eterogeneità fenotipica, in relazione alla penetranza della mutazione, all'etnia e all'area geografica. Alcune mutazioni determinano un fenotipo neurologico e cardiologico, mentre altre determinano una presentazione esclusivamente neurologica o, meno frequentemente, cardiologica (Figura 2).

Nella ATTRwt, la sindrome del tunnel carpale (CTS) si osserva nella metà dei pazienti e spesso precede le manifestazioni cardiache di 7-10 anni; i pazienti possono anche sviluppare la rottura del capo lungo del tendine del bicipite, che produce il cosiddetto "segno di Popeye". Altre manifestazioni riguardano la stenosi del canale lombare, chirurgia della spalla e del ginocchio, e segni di neuropatia autonoma (disfunzione erettile, diarrea cronica, ipotensione ortostatica) e periferica (dolore e debolezza alle estremità). Sono interessati tipicamente soggetti anziani di sesso maschile, ma le donne costituiscono fino al 20% dei pazienti con ATTRwt.

Nella forma AL le manifestazioni osteoarticolari sono meno frequenti mentre si osserva macroglossia falsa da infiltrazione extracellulare (10-20% dei casi), disfonia secondaria a neuropatia disautonomica (es. nervo laringeo ricorrente) e porpore periorbitali bilaterali ("segno del procione"). La forma AL presenta anche un coinvolgimento renale pressoché costante.

**Indicatori di capacità funzionale:** comprendono la classe New York Heart Association (NYHA), il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), e il Test del cammino dei 6 minuti, che sono necessari anche per la stesura del piano terapeutico AIFA per la prescrizione di Tafamidis.

### 8.1.2 ECG ed ECG dinamico secondo Holter

L'elettrocardiogramma (ECG) presenta tipicamente (più spesso nell'amiloidosi AL) complessi QRS di basso voltaggio, con discrepanza fra le derivazioni periferiche e precordiali. Tale caratteristica dipende da un aumento del volume extracellulare per l'accumulo di fibre amiloidi prive di capacità conduttiva nonché all'edema miocardico indotto dall'azione tossica/infiammatoria sui cardiomiociti da parte delle fibrille amiloidi, particolarmente spiccata nella forma AL.

L'assenza di bassi voltaggi ECG non consente di escludere la CA. La discrepanza tra i voltaggi dei complessi QRS e la massa del VS misurata all'ecocardiogramma è un reperto di frequente riscontro e

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 16 di 40

sembra più rilevante del valore assoluto dei voltaggi ai fini della diagnosi differenziale con altre cardiopatie a fenotipo ipertrofico.

Una percentuale significativa di pazienti con AC sviluppa disturbi della conduzione dovuti principalmente all'infiltrazione da parte delle fibre amiloidi, con prolungamento degli intervalli PQ, QRS, QT e QTc, e blocchi intraventricolari. Dato che i disturbi di conduzione sono riscontrati frequentemente e che la diagnosi è spesso tardiva, i pazienti possono essere portatori di un pacemaker già al momento della valutazione per possibile AC.

Altri reperti ECG descritti nell'amiloidosi AL sono un pattern pseudo-infartuale con complessi QS nelle derivazioni precordiali anteriori, una deviazione anomala dell'asse QRS (in particolare un'estrema deviazione assiale destra, alterazioni della morfologia e della durata delle onde P (che riflettono una conduzione atriale rallentata e anomala).

La prevalenza media di Fibrillazione Atriale è del 15% (AL 9%, ATTRv 11%, ATTRwt 40%).

L'ECG dinamico secondo Holter viene raccomandato per valutare il "burden" aritmico e la presenza di disturbi di conduzione.

### 8.1.3 Biomarcatori

Per verificare il sospetto di AL-CA, è necessario ricercare una componente monoclonale  $\kappa/\lambda$  mediante immunofissazione del siero e delle urine, protidogramma elettroforetico, proteinuria di BJ, proteinuria totale. L'aumento della concentrazione circolante di catene leggere libere (FLC) e del rapporto  $\kappa/\lambda$  è fondamentale per la diagnosi, nonché utile per la stratificazione prognostica e la valutazione dell'efficacia del trattamento. I livelli di FLC andrebbero corretti per il filtrato glomerulare

La misurazione di biomarcatori circolanti può consentire l'individuazione di un danno cardiaco in fase precoce e asintomatica. I livelli circolanti di peptidi natriuretici e isoforme cardiache delle troponine sono invariabilmente elevati nei pazienti con CA.

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento N-terminale del suo precursore (NT-proBNP) vengono prodotti e rilasciati in circolo in seguito a sovraccarico di volume e tossicità diretta da catene leggere. Un cut-off di 1285 ng/l di NT-proBNP ha dimostrato un'accuratezza del 92% per la diagnosi di cardiopatia e predice lo sviluppo di scompenso cardiaco.

Nei pazienti con MGUS e alterazione del rapporto  $\kappa/\lambda$  è raccomandato il dosaggio seriato di NT-proBNP. Le troponine T e I sono marcatori sensibili e specifici di danno miocardico. I test più recenti ad alta sensibilità consentono di rilevare concentrazioni del marcatore molto basse rispetto ai dosaggi tradizionali, permettendo di perfezionare la diagnosi e la stratificazione del rischio. L'esatto meccanismo del rilascio delle troponine nei pazienti con AC deve essere ancora chiarito, ma potrebbe consistere in un effetto pro-infiammatorio o tossico delle fibre amiloidi o dei loro precursori, nonché in un danno microvascolare.

### 8.1.4 Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è l'esame non invasivo più utilizzato nei pazienti con segni e sintomi suggestivi di CA. I reperti tipici sono la dilatazione biatriale, l'aumento degli spessori parietali del VS (spesso >20 mm) o di ambedue i ventricoli e dimensioni della cavità del VS normali o ridotte. Occasionalmente si riscontra versamento pericardico. In oltre il 90% dei casi di AC si osserva pseudoipertrofia concentrica del VS; si possono anche osservare ipertrofia asimmetrica con ispessimento del setto, ostruzione del

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 17 di 40

tratto di efflusso del VS, ma anche spessori parietali nei limiti. Il miocardio può acquisire un aspetto granuloso (*sparkling*), in conseguenza della maggiore ecogenicità dei depositi di proteina amiloide. La funzione diastolica è spesso compromessa. Nelle fasi iniziali si osserva un pattern da alterato rilasciamento, che può progredire verso un quadro restrittivo. Il picco di velocità diastolica precoce (*e'*), valutato mediante Doppler tissutale, si riduce precocemente e diminuisce ulteriormente con la progressione della malattia; questo fenomeno aiuta a differenziare la AC da disturbi come la pericardite costrittiva o la cardiomiopatia ipertrofica, in cui i valori di *e'* sono normali o solo lievemente ridotti. Prima del declino della FE e dello sviluppo di scompenso cardiaco si riscontra una compromissione della funzione di accorciamento longitudinale. Il reperto tipico è una grave compromissione dello strain longitudinale basale con funzione contrattile dell'apice relativamente preservata (*apicalsparing*). Nelle fasi tardive si possono osservare dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro (VD), attribuibile ad una combinazione di ipertensione polmonare e infiltrazione del VD da parte della sostanza amiloide. La funzione dell'Atrio Sinistro è spesso compromessa e la prevalenza di trombosi è elevata, anche nei pazienti in ritmo sinusale.

### 8.1.5 Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) consente di valutare la morfologia e le dimensioni dei due ventricoli, la funzione sistolica e la composizione del tessuto miocardico e affianca i dati clinici, ecocardiografici, bioumorali e di medicina nucleare nella diagnosi non invasiva di CA.

L'ipertrofia asimmetrica è la forma più comune di rimodellamento ventricolare nell'amiloidosi ATTR (79%), seguita dall'ipertrofia concentrica simmetrica (18%) e dall'assenza di ipertrofia (3%). L'entità dell'ipertrofia è di solito più marcata nell'amiloidosi ATTR che nella forma AL. Altri reperti comuni sono l'ispessimento e la dilatazione dell'AS, la trombosi in auricola sinistra, nonché l'ipertrofia del Ventricolo destro.

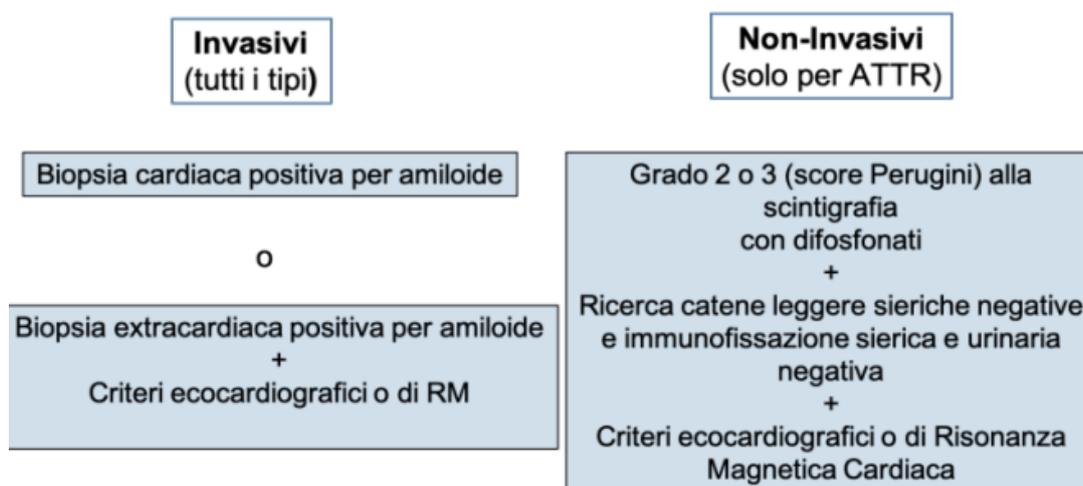
Per quanto riguarda la caratterizzazione tissutale, il pattern tipico consiste nell'estensione di late gadolinium enhancement (LGE) all'intera regione subendocardica, cui si può associare (specialmente nell'amiloidosi AL) un early darkening del compartimento ematico legato alla rapida eliminazione del mezzo di contrasto dal sangue verso l'interstizio miocardico, che è espanso dalla deposizione di amiloide. Il pattern tipico di LGE può essere riscontrato precocemente, prima che la massa del ventricolo sinistro aumenti significativamente. L'LGE può tuttavia presentare una distribuzione differente, ad esempio focale o transmurale, per cui la presenza di un pattern LGE non caratteristico non consente di escludere una CA. Mediante la tecnica di mappatura T1, in particolare nei casi in cui non è possibile utilizzare il mezzo di contrasto (severa compromissione renale) il segnale T1 nativo aumenta progressivamente con l'estendersi della fibrosi e dell'edema, più precocemente rispetto allo sviluppo di pseudoipertrofia del VS, del LGE o dell'elevazione dei biomarcatori circolanti e consente, se prolungato, di differenziare la CA da altre forme di cardiopatia a fenotipo ipertrofico. L'espansione dell'interstizio miocardico (ECV) costituisce un'altra manifestazione dell'interessamento cardiaco.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 18 di 40

### 8.1.6 Scintigrafia con difosfonati

I traccianti ossei con difosfonati marcati con 99mTc (99mTc -DPD), (99mTc-pirofosfato (PYP), (99mTc -HMDP), si fissano nei depositi di amiloide. Perugini et al. hanno osservato che la totalità dei pazienti con ATTR mostrava un intenso uptake miocardico di 99mTc-difosfonati e al contrario assente uptake nei pazienti con amiloidosi AL. Questa osservazione permetteva di concludere che, nei pazienti con AC, un'intensa captazione cardiaca di 99mTc-difosfonati indirizzava verso la diagnosi di cardiomiopatia da ATTR; al contrario, il mancato uptake del tracciante tendeva ad escludere tale diagnosi. Sono stati proposti criteri di valutazione scintigrafica relativi all'intensità di uptake miocardico avendo come riferimento il normale uptake scheletrico (Perugini Score). In particolare il Perugini Score prevede quattro gradi di valutazione dell'uptake miocardico: 0 = assente captazione cardiaca e normale captazione ossea; 1 = lieve captazione cardiaca inferiore alla captazione ossea; 2 = moderata captazione cardiaca accompagnata da captazione ossea ridotta; 3 = intensa captazione cardiaca con scarsa o assente captazione ossea. Questa valutazione è stata incorporata nell'algoritmo per la diagnosi che prevede l'esecuzione della scintigrafia con 99mTc-difosfonati quando si sospetta l'AC sulla base di una combinazione di dati clinici, biumorali e/o di imaging. Inoltre, se lo score di Perugini risulta 2 o 3 e non viene rilevata alcuna proteina monoclonale, la cardiomiopatia da ATTR può essere diagnosticata con la sola scintigrafia senza la necessità di una conferma istologica. Al contrario, quando viene riscontrata una componente monoclonale o il grado Perugini è 1, si suggerisce la conferma istologica e la tipizzazione dell'amiloide, preferibilmente attraverso una biopsia endomiocardica. Infine, quando il grado Perugini è 0 e non c'è dimostrazione di componente monoclonale la diagnosi di AC è improbabile. La scintigrafia con difosfonati oltre che con tecnica Total-Body e segmentaria può essere acquisita anche mediante tecnica di acquisizione tomografica SPECT permettendo di eseguire un'analisi semiquantitativa e segmentale. Nel sospetto di una forma da catene leggere (AL) vengono effettuati ago aspirato e biopsia osteo-midollare o dei tessuti extracardiaci quali il grasso periombelicale e le ghiandole salivari (non le parotidi) (Figura 3).

**Figura 3: Criteri diagnostici invasivi e non invasivi di amiloidosi cardiaca**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 19 di 40

### 8.1.7 Test Genetico

E' fondamentale per distinguere la ATTRv dalla ATTRwt. Se la ricerca di mutazioni nel gene della TTR è negativa, la diagnosi si indirizza verso la forma wild-type. L'analisi genetica viene effettuata mediante estrazione del DNA da sangue periferico e sequenziamento Sanger. Il risultato del test genetico sarà disponibile entro 30 giorni dal prelievo.

Nei Pazienti in cui viene identificata una mutazione causativa (ATTRv), il paziente viene preso in carico dall'Ambulatorio Cardiomiopatie per la prescrizione delle terapie specifiche e i familiari del paziente affetto vengono invitati ad eseguire una consulenza genetica per la presa in carico della famiglia e l'analisi dei rischi di ricorrenze il test genetico per la identificazione dei soggetti portatori della mutazione quindi a rischio di malattia.

Considerando che l'esordio della ATTRv avviene in età adulta, le linee guida indicano che il test genetico nei minori è sconsigliato e si suggerisce di iniziare i controlli clinici circa 10 anni prima dell'età di insorgenza nel probando (familiare affetto) a meno che non vengano evidenziati segni clinici in epoca precoce.

La Consulenza Genetica è consigliabile anche quando pazienti negativi per mutazioni del gene TTR, presentano al test genetico «varianti di significato incerto» (VUS, variant of uncertain significance), ovvero geni portatori di un cambiamento della sequenza di cui non si conosce l'effetto. In questo caso la variante potrebbe essere di nessuna importanza oppure favorire in modo ancora non noto la malattia.

**8.1.8. Test cardiopolmonare:** in pazienti selezionati può fornire una valutazione accurata della tolleranza allo sforzo, può migliorare la stratificazione prognostica e consente di valutare l'efficacia della terapia.

### 8.1.9: Valutazione Gastroenterologica

Principalmente nell'amiloidosi sistemica e, più raramente, nelle forme localizzate, il deposito di amiloide può interessare anche il fegato ed il tratto gastrointestinale. Nell'amiloidosi AL l'8% dei pazienti ha un riscontro biptico della presenza di depositi e manifestazioni cliniche nell'1% dei casi. Nell'amiloidosi AA fino al 60% dei pazienti mostra segni e sintomi del coinvolgimento del tratto gastrointestinale e sintomi gastroenterici, che spesso si verificano subito dopo l'esordio della malattia. Sono in genere molto comuni nell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR). La mutazione più frequente è la Val30Met, che dà luogo quasi sempre a un coinvolgimento gastrointestinale.

Sintomi gastroenterici possono dipendere da un coinvolgimento diretto del tratto gastrointestinale o dall'infiltrazione del sistema nervoso autonomo da parte dell'amiloide. La neuropatia autonoma, infatti, in alcuni pazienti può rappresentare il principale meccanismo di alterazione della funzione gastroenterica e determinare alterazioni neurofisiologiche con alterazioni sia la motilità esofagea che intestinale, e determinare sintomi quali disfagia, dispepsia e modifiche dell'alvo (prevalentemente diarrea). La terza porzione duodenale è il segmento intestinale maggiormente interessato (100%) dalla malattia, lo stomaco ed il colon-retto sono coinvolti nel 90% dei casi, l'esofago nel 70%. Endoscopicamente l'amiloide si presenta con reperti morfologici differenti: depositi finemente granulari, formazioni polipoidi, erosioni, ulcerazioni, ispessimento della parete, ecc.

A livello intestinale, l'infiltrazione di amiloide nella mucosa associata alla severa disbiosi determinano un'alterazione nell'assorbimento con conseguente malnutrizione, calo ponderale, diarrea e steatorrea.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 20 di 40

Nei casi più severi, vi possono essere emorragie gastrointestinali (specie in amiloidosi AA dovute a infiltrazioni della parete dei piccoli vasi da parte dell'amiloide), ostruzione intestinale acuta, cronica o intermittente, gastroparesi e perforazione.

Il riconoscimento precoce della disfunzione gastrointestinale è importante perché consente un trattamento tempestivo in grado di alleviare i sintomi, preservare la qualità di vita e prevenire la malnutrizione. Gli strumenti diagnostici per le anomalie gastrointestinali, però, sono ancora limitati: attualmente, quindi, i sintomi auto-riportati sono misure ampiamente accettate per il monitoraggio del coinvolgimento gastrointestinale in questa patologia. Una migliore conoscenza delle manifestazioni gastrointestinali dell'amiloidosi e della loro patogenesi può fornire nuovi bersagli per un trattamento di supporto più efficace di questi sintomi. Quindi la valutazione gastroenterologica ha un ruolo importante nella gestione multidisciplinare della malattia.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 21 di 40

## ALGORITMO DIAGNOSTICO

Il sospetto clinico di CA deve essere posto sulla base dei segni, sintomi e dati strumentali descritti estesamente nel paragrafo dedicato e schematizzati nella Figura 4. L'inquadramento diagnostico dei pazienti dovrebbe essere articolato nei seguenti passaggi:

- 1) esami di I livello:** valutazione clinica, ECG, ecocardiogramma, dosaggio di troponina e peptidi natriuretici, ECG dinamico secondo Holter;
- 2) esami di II livello:** RMC, ricerca di componente monoclonale, scintigrafia con difosfonati;
- 3) esami di III livello:** biopsia extracardiaca (grasso periombelicale, ghiandole salivari, midollo osseo), endomiocardica o renale, analisi genetica.

L'algoritmo diagnostico più recente è quello proposto dall'American College of Cardiology nel 2023 "ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis" (Figura 5).

Quando i dati clinici e strumentali inducono a porre un sospetto di CA, si consiglia di ricercare la presenza di una CM mediante il dosaggio delle catene leggere libere (FLC) e attraverso l'immunofissazione delle proteine sieriche e urinarie. In presenza di una CM (cioè quando almeno una delle seguenti condizioni è soddisfatta), l'algoritmo prevede di indirizzare il paziente a una valutazione Ematologica (Tabella con Codici di prestazione):

- 1-rapporto delle concentrazioni di catene leggere libere [ $\kappa$  o  $\lambda$ ]  $<0.26$  o  $>1.65$ ;
- 2-evidenza di una componente monoclonale nel siero;
- 3-evidenza di una componente monoclonale nelle urine.
- 4- Proteinuria

La diagnosi di amiloidosi AL richiede una biopsia del grasso periombelicale oppure una biopsia dell'organo di cui si sospetta l'interessamento (solitamente midollo osseo, rene o cuore). La sensibilità della biopsia del grasso periombelicale è limitata, per cui qualora questo esame risulti negativo bisogna procedere alla biopsia d'organo. I pezzi biotici vanno analizzati mediante colorazione con Rosso Congo. In seguito le fibrille amiloidi andrebbero classificate mediante spettrometria di massa, immunostochimica o microscopia immunoelettronica. La biopsia permetterà di discriminare fra AL, ATTR, altre forme di amiloidosi oppure orientare verso altre diagnosi.

I pazienti senza evidenza di una CM dovrebbero eseguire una Scintigrafia con difosfonati con SPECT. Se questo esame rivela una captazione intensa a livello miocardico (score di Perugini 2 o 3), si può porre diagnosi di ATTR e procedere ad un'analisi genetica per distinguere ATTRwt o ATTRv. Se invece la scintigrafia è negativa o debolmente positiva (Perugini 1) si può considerare l'esecuzione di una biopsia endomiocardica se il sospetto clinico è elevato. Alcuni scenari che possono condurre a modificare l'algoritmo diagnostico "convenzionale" sono:

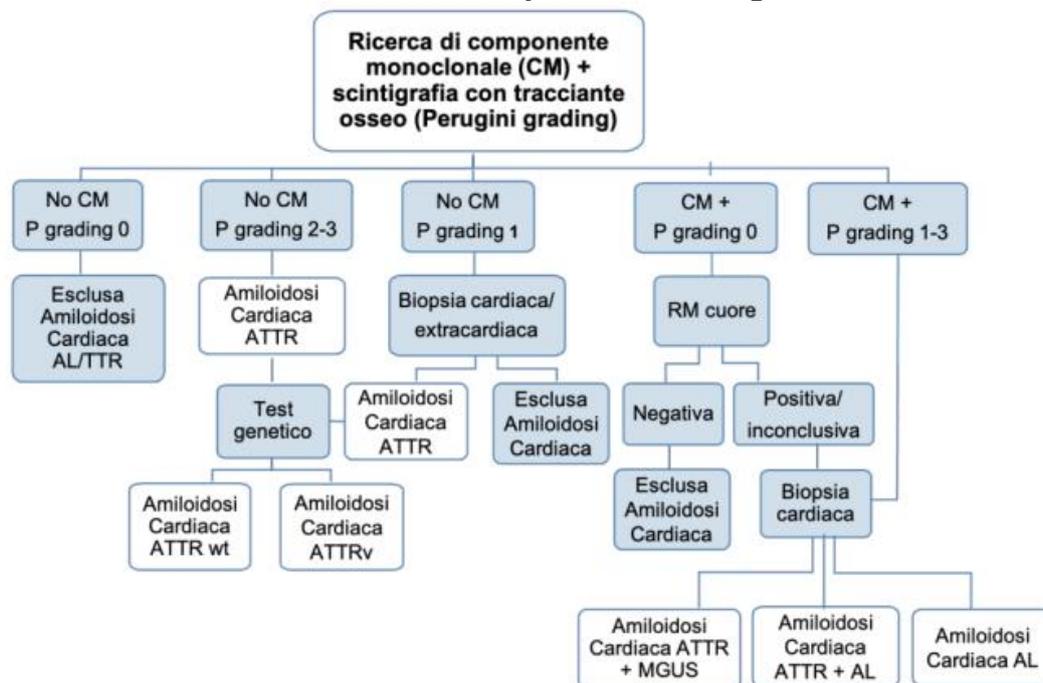
- 1) chiara evidenza di amiloidosi AL dai test ematochimici, con o senza scintigrafia positiva: in questo caso la diagnosi di amiloidosi AL richiede una dimostrazione istologica, mentre la diagnosi di AL-CA non presuppone necessariamente una biopsia endomiocardica (qualora ci siano chiare evidenze di interessamento cardiaco in un paziente con amiloidosi AL);

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 22 di 40

- 2) quadro laboratoristico e clinico compatibile con MGUS e scintigrafia fortemente positiva (Perugini 2-3), (eventualmente in presenza di mutazione TTR predisponente ad un fenotipo cardiaco): in questi casi la dimostrazione istologica non è richiesta per porre diagnosi di ATTR;
- 3) debole positività della scintigrafia (Perugini 1) in assenza di CM con forte sospetto clinico: in questo caso è ragionevole procedere alla biopsia endomiocardica per diagnosticare l'ATTR.

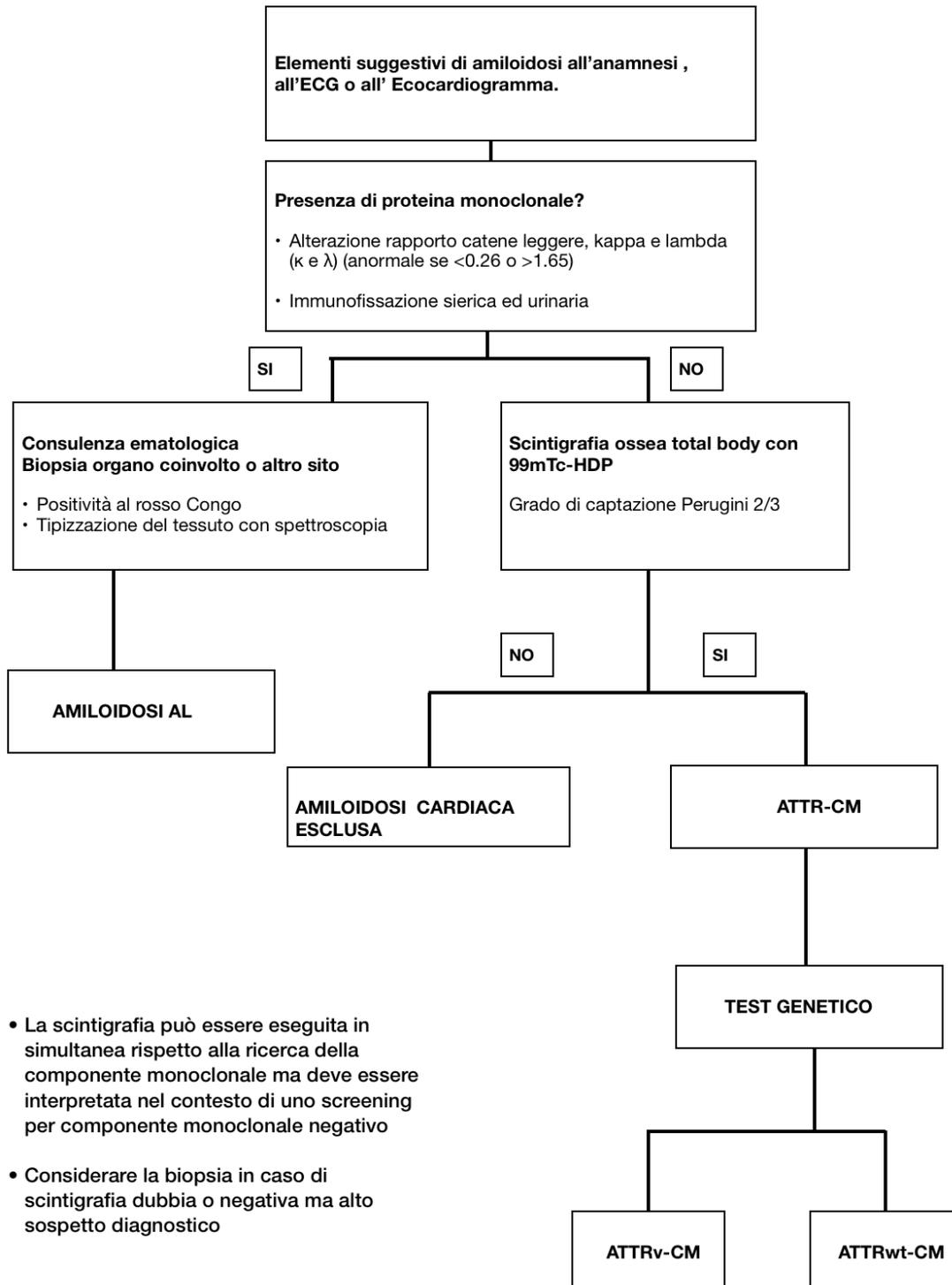
L'utilizzo della biopsia endomiocardica nel sospetto di ATTR è quindi ristretto ad alcune condizioni specifiche (Figura 4), come in presenza di una discrepanza tra le tecniche di imaging cardiaco, inclusa la scintigrafia con difosfonati, e il forte sospetto clinico di ATTR in assenza di CM e con scintigrafia negativa. Infatti, la scintigrafia può essere negativa in alcune mutazioni della TTR (es p.Phe 84Leu, p.Ser97Tyr) o nelle forme precoci di malattia. La biopsia endomiocardica è inoltre indicata in caso di positività alla scintigrafia (anche con score 2-3) e presenza di CM per definire precisamente il tipo di proteina amiloidogena (TTR o catene kappa o lambda). In alternativa alla biopsia endomiocardica è possibile eseguire una biopsia extracardiaca, come la biopsia del grasso periombelicale, la biopsia renale (nei pazienti con sospetta amiloidosi renale), la biopsia del midollo osseo, rettale, della lingua o cutanea. In presenza però di una biopsia extracardiaca negativa non è possibile escludere la presenza di amiloidosi isolata al cuore ed è necessario eseguire comunque una biopsia endomiocardica.

**Figura 4: Flow-chart diagnostica di amiloidosi cardiaca in accordo con le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 23 di 40

**Figura 5: Flow-chart diagnostica di amiloidosi cardiaca in accordo con le raccomandazioni dell’American College of Cardiology 2023**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 24 di 40

## 9. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Vari sistemi di score sono stati proposti ai fini di una stratificazione prognostica della CA, sia AL che TTR.

Grogan et al. hanno proposto una classificazione dei pazienti con ATTR in tre gruppi a seconda dei cut-off di troponina T (50ng/l) e NT-proBNP (3000 ng/l). La sopravvivenza a 4 anni è stata del 57%, 42% e 18% per lo stadio I (entrambi i valori inferiori al cut-off), lo stadio II (un marcatore superiore al cut-off) e lo stadio III (entrambi i marcatori superiori al cut-off).

Gillmore et al. hanno ideato un sistema di classificazione a tre stadi per l'amiloidosi ATTRwt e ATTRv utilizzando NT-proBNP (cut-off: 3000 ng/l) e filtrato glomerulare (cut-off: 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>): il 45% dei pazienti era in stadio I, il 38% nello stadio II e il 16% nello stadio III, con una sopravvivenza mediana di 69, 47 e 24 mesi, rispettivamente.

Nella amiloidosi AL, il sistema di punteggio Mayo2012 (considerato il gold standard) associa l'analisi dei biomarcatori cardiaci a un marcatore strettamente legato al turnover del clone plasmacellulare, cioè la dFLC (la differenza fra le catene leggere libere coinvolte e non coinvolte): assegna 1 punto per ogni biomarcatore sopra il limite di riferimento: NT-proBNP  $\geq$ 1800 ng/l, troponina T  $\geq$  25 ng/l, dFLC  $\geq$ 180 mg/l, dove lo Stadio I è assenza di fattori di rischio; lo Stadio II è la presenza di un fattore di rischio, lo stadio III è la presenza di due fattori di rischio, lo Stadio IV è la presenza di tutti e quattro i fattori di rischio. Nello studio la sopravvivenza mediana era di 94, 40, 14 e 6 mesi negli stadi I, II, III e IV, rispettivamente. Nel 2015 la revisione Europea della Mayo 2012 ha aggiunto il valore di NT-proBNP >8500 ng/L come dato prognostico autosufficiente, configurando uno stadio IIIb a prognosi particolarmente sfavorevole e sopravvivenza mediana di circa 5 mesi; inoltre ha rilevato che la presenza di FA peggiora comunque la prognosi

Mayo (Grogan et al. <sup>22</sup> )	NAC (Gillmore et al. <sup>23</sup> )
<b>Parametri</b>	
Troponina >0.05 ng/ml	eGFR <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
NT-proBNP >3000 pg/ml	NT-proBNP >3000 pg/ml
<b>Stadio</b>	
Stadio 1 (0 parametri)	Stadio 1 (0 parametri)
Stadio 2 (1 parametro)	Stadio 2 (1 parametro)
Stadio 3 (2 parametri)	Stadio 3 (2 parametri)
<b>Prognosi</b>	
66 mesi (stadio 1)	69 mesi (stadio 1)
40 mesi (stadio 2)	47 mesi (stadio 2)
20 mesi (stadio 3)	24 mesi (stadio 3)

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 25 di 40

## 10.TERAPIE SPECIFICHE

### 11.1 Amiloidosi AL

Il trattamento dell'amiloidosi AL si fonda sulla soppressione del clone plasmacellulare amiloidogenico. La scelta dell'approccio terapeutico è basata sulla valutazione della classe di rischio individuale del paziente, con particolare riferimento alla severità dell'impegno. Circa il 20% dei pazienti con una nuova diagnosi di amiloidosi AL è giudicato idoneo a ricevere un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. L'eleggibilità al trapianto, oltre a poter essere stabilita attraverso determinati parametri biochimici, clinici e strumentali, necessita di una valutazione multidisciplinare del paziente. Per il trapianto viene tipicamente utilizzata una chemioterapia mieloablativa con alte dosi di Melfalan (in genere 200 mg/m<sup>2</sup>), un agente alchilante.

Al momento della diagnosi di Amiloidosi AL, circa il 60% dei pazienti si presenta con malattia a rischio intermedio e il 20% con malattia ad alto rischio. Nei pazienti a rischio intermedio è indispensabile identificare controindicazioni potenzialmente reversibili per la strategia trapiantologica. Per i pazienti ad alto rischio devono essere considerati regimi chemioterapici a dosi ridotte, stretto monitoraggio clinico e una continua terapia di supporto.

Se per diversi anni l'unico trattamento possibile per i pazienti non candidati a trapianto è stato rappresentato dall'associazione di Melphalan e Prednisone (MP), con alti tassi di insuccesso, l'introduzione dell'inibitore del proteasoma Bortezomib prima (sia in associazione a a MP, sia a Ciclofosfamide e Desametasone nel regime CyBorD) e, di recente, l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti CD38 Daratumumab al regime CyBorD, hanno consentito a un maggior numero di pazienti di ottenere risposte ematologiche e di organo. (Figura 4). Il ruolo del cardiologo nella gestione della AL consiste nel monitorare la risposta cardiaca alla chemioterapia, supportare dal punto di vista cardiologico il paziente, garantendo uno stretto follow-up clinico-strumentale, controllare lo scompenso, gestire le complicanze cardiache e nel valutare l'eventuale necessità di trapianto cardiaco.

### 10.2 Amiloidosi ATTR

Sono stati sviluppati farmaci specifici per entrambe le forme di amiloidosi causate da transtiretina. In questo caso l'obiettivo è quello di bloccare la produzione di transtiretina (*gene silencers*), di stabilizzare (*stabilizers*) la molecola evitando quindi la sua frammentazione e successiva deposizione, oppure di agire sulla sostanza amiloide già formata, rimuovendola.

**a.Tafamidis (Vyndaquel®):** è un farmaco antinfiammatorio non steroideo che funziona come stabilizzatore della TTR. La TTR contiene due paia di interfacce dimero-dimero, che insieme formano due tasche di legame tetrameriche e idrofobiche, normalmente occupate dalla tiroxina. Le molecole come il tafamidis sono state disegnate per occupare questi siti di legame del T4, con la conseguenza di stabilizzare il tetramero di TTR e ridurre la dissociazione, riducendo il tasso di formazione di fibrille. Nei pazienti con segni iniziali di ATTRv, tafamidis sembra essere in grado di ritardare la progressione clinica, in particolare lo sviluppo di neuropatie periferiche ATTR-mediate. Lo studio di fase 3 ATTR-ACT ha recentemente dimostrato come tafamidis (80 o 20 mg/die) è associato ad un miglioramento della mortalità per tutte le cause e ad un minor tasso di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari rispetto

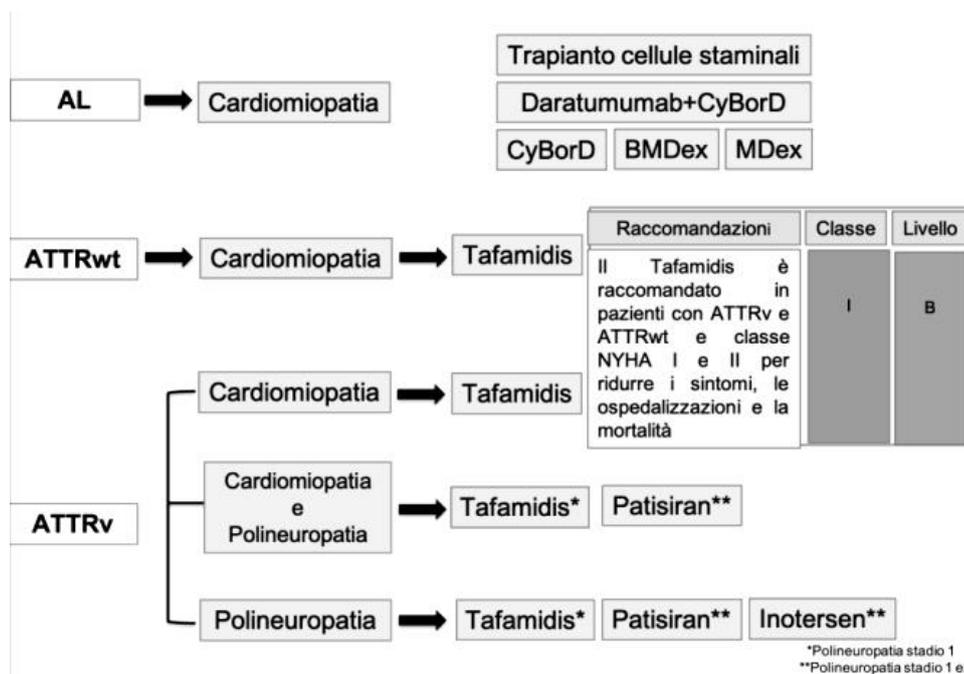
Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 26 di 40

a placebo in pazienti con AC ATTR. Tafamidis 61 mg/die è attualmente indicato come farmaco di **classe I B** in pazienti con ATTRv e ATTRwt in classe NYHA I e II per ridurre sintomi, frequenza di ospedalizzazione e mortalità, e approvato dalle autorità regolatorie italiane. Dato l'elevato costo della terapia l'indicazione deve rispettare rigorosamente i criteri AIFA ed evitare la prescrizione a pazienti "troppo sani o troppo malati".

**b. Patisiran (Onpattro\*):** è uno small interfering RNA che blocca l'espressione di TTR wild-type e mutata (terapia "gene silencing"). Esso è incapsulato in nanoparticelle lipidiche mirate al fegato e viene somministrato tramite infusione endovenosa. Un'analisi dei risultati dello studio di fase 3 APOLLO, che ha arruolato pazienti con ATTRv e polineuropatia, suggerisce che patisiran possa rallentare la progressione della cardiomiopatia. È attualmente indicato nella ATTRv con neuropatia associata.

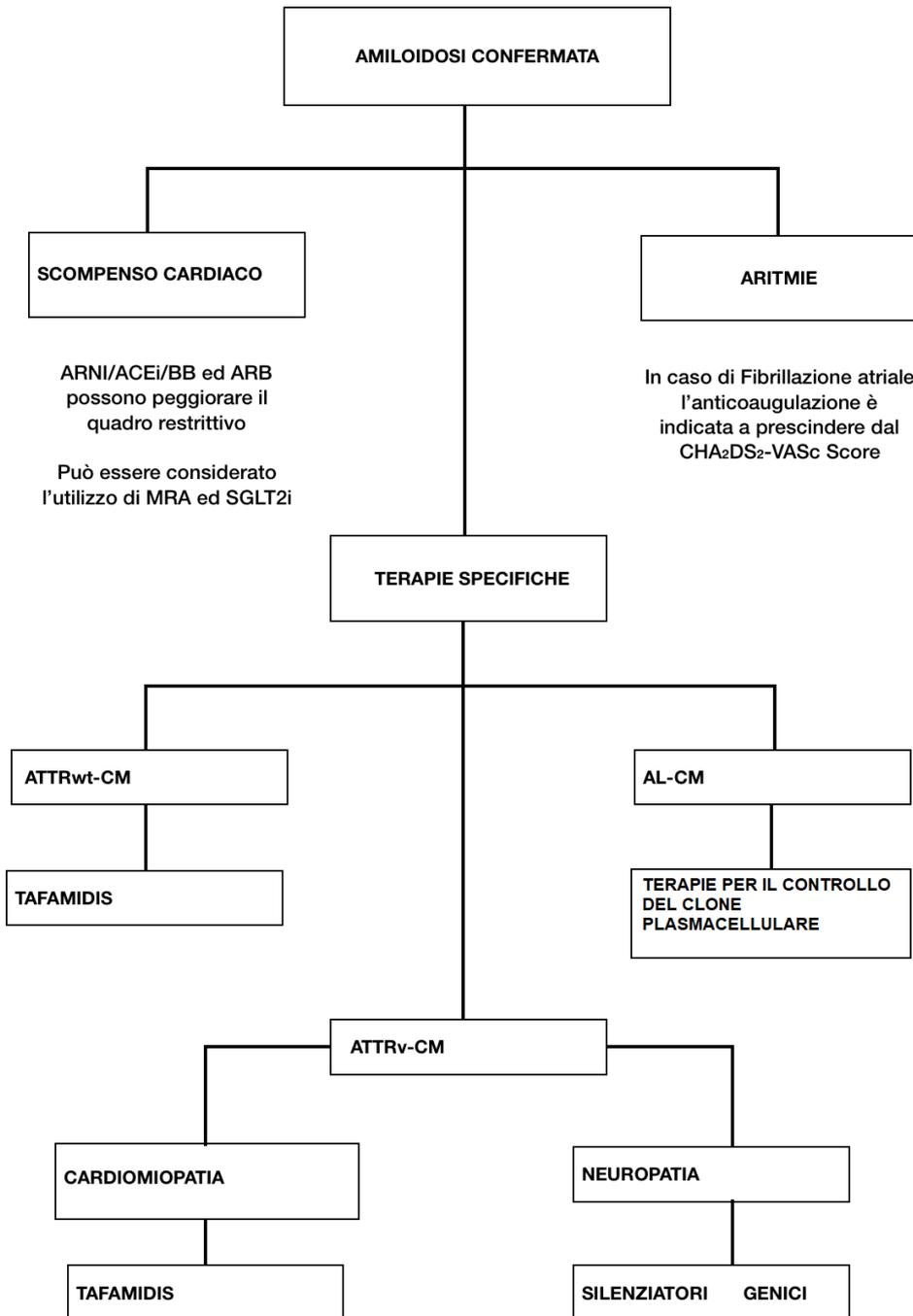
**c. Trapianto ortotopico di fegato:** permette di rimpiazzare le catene ATTR mutate con le wild-type. e si associa ad un miglioramento della prognosi a lungo termine. Tuttavia, una complicanza nei pazienti con ATTRv è rappresentata dal fatto che depositi preesistenti di amiloide mutata possono continuare a espandersi utilizzando catene TTRwt. Questo determina una progressione di malattia e infatti l'evoluzione della cardiomiopatia post-trapianto non è infrequente, soprattutto in quei soggetti con precedente infiltrazione cardiaca o evidenza di coinvolgimento cardiaco.

**Figura 6. Terapie "disease-modifying"**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 27 di 40

**Figura 7. Algoritmo terapeutico della amiloidosi cardiaca in base alle Linee Guida ACC 2023**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 28 di 40

## 11. GESTIONE DELLA TERAPIA CARDIOLOGICA

Gli algoritmi terapeutici raccomandati dalle linee guida internazionali per lo scompenso cardiaco non possono essere applicati nella CA perché le terapie mirate al danno cardiaco e le sue conseguenze dirette possono produrre benefici limitati o addirittura sfavorevoli (Figura 7).

**Diuretici dell'ansa** sono essenziali per alleviare la dispnea e possono essere somministrati a dosi anche elevate per ridurre la congestione polmonare e periferica, in particolare nei pazienti con grave disfunzione diastolica. La terapia di combinazione, ad esempio con torasemide e spironolattone, è utilizzabile. È necessario evitare un peggioramento della funzione renale, disturbi elettrolitici o un'eccessiva riduzione del precarico.

**Beta-bloccanti:** possono essere scarsamente tollerati o controindicati, ad esempio a causa di ipotensione, disturbi della conduzione o impossibilità di aumentare adeguatamente la gittata cardiaca, specialmente nei casi con evidente fisiopatologia restrittiva, quando la gittata cardiaca diventa criticamente dipendente dalla frequenza cardiaca.

**ACEi/ARB:** possono essere scarsamente tollerati, in particolare nei pazienti ipotesici. Tuttavia, quasi il 30% dei pazienti nello studio ATTR-ACT era in trattamento con beta-bloccanti o ACEi/ARB.

**Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi:** sono usati frequentemente e in modo sicuro. A causa della mancanza di evidenze sul loro impatto prognostico nell'AC ATTR, non è possibile formulare raccomandazioni specifiche. I farmaci di antagonismo neuroormonale possono essere considerati in assenza di controindicazioni, a basse dosi, lenta titolazione e attento monitoraggio.

**Sacubitril/Valsartan e SGLT2i:** L'utilizzo della combinazione sacubitril/valsartan non ha evidenze attuali, ma è generalmente non indicato per il rischio di ipotensione, che solitamente si associa alla malattia in fase di disfunzione sistolica. Per quanto concerne l'utilizzo delle gliflozine (inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2) ci sono alcune evidenze che siano ben tollerate e si associno ad una riduzione di NT-proBNP anche in pazienti già in trattamento con tafamidis.

**Calcio-antagonisti:** i non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) sono sconsigliati dato che non esiste alcuna evidenza di beneficio a fronte di segnalazioni di blocco atrioventricolare e di deterioramento emodinamico. Le diidropiridine possono essere prescritte, sebbene non siano frequentemente necessarie dato che i pazienti con AC tendono ad essere ipotesici.

**Inotropi** (dobutamina, noradrenalina, levosimendan) non sembrano essere in grado di migliorare la prognosi infausta dello shock cardiogeno in AC.

**Aritmie atriali e disturbi della conduzione atrioventricolare:** L'accumulo di amiloide nella parete atriale predispone a FA, flutter e tachicardia atriale. Non è possibile formulare raccomandazioni circa l'importanza di ristabilire un ritmo sinusale (strategia di controllo del ritmo) rispetto al controllo farmacologico della frequenza cardiaca (strategia di controllo della frequenza). Si raccomanda quindi che tutti i pazienti con CA vengano sottoposti a ecocardiogramma transesofageo prima di una cardioversione elettrica in elezione. Qualora si rendano necessari agenti antiaritmici per il controllo del ritmo o della frequenza, i farmaci con un effetto inotropo o cronotropo negativo devono essere evitati o usati con cautela perché determinano un rischio di scompenso cardiaco. L'amiodarone è un'opzione per il suo profilo di sicurezza favorevole e il suo utilizzo è raccomandato sia nell'amiloidosi AL che nella ATTR.

**Digossina:** tradizionalmente controindicata a causa di alcune segnalazioni di tossicità in pazienti con AC attribuita all'accumulo di digossina nei depositi di amiloide, può essere utilizzata con cautela controllando strettamente la funzione renale e monitorando regolarmente la digossinemia ed i potenziali effetti avversi.

**Ablazione trans catetere:** per le aritmie atriali può mirare al meccanismo dell'aritmia atriale o al controllo della frequenza cardiaca attraverso l'ablazione del nodo atrioventricolare. I dati sui risultati dell'ablazione transcatetere sono limitati. L'ablazione può aiutare a mantenere il ritmo sinusale, specialmente nel contesto del flutter atriale. Le percentuali di successo a lungo termine delle terapie

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 29 di 40

ablative diverse dall'ablazione del nodo atrioventricolare sono probabilmente inferiori in questi pazienti rispetto ai pazienti senza AC.

**Anticoagulazione:** dovrebbe essere prescritta per qualsiasi aritmia atriale, anche indipendentemente dal punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc69, e può essere considerata anche per alcuni pazienti in ritmo sinusale, quando gli atri sono ingrossati e disfunzionali, e il rischio di sanguinamento è basso. Gli eventi tromboembolici sono frequenti nei pazienti con AC anche in assenza di storia di FA. In assenza di evidenze specifiche circa la sicurezza e l'efficacia relative delle possibili strategie anticoagulanti nei pazienti con AC, possono essere prescritti sia gli antagonisti della vitamina K sia i nuovi anticoagulanti orali, tenendo conto delle stesse controindicazioni e criteri per le riduzioni della dose considerati in altri pazienti.

**Pacemaker:** indicazioni per l'impianto per blocchi atrioventricolari sono le stesse dei pazienti senza amiloidosi. I fattori predittivi sono blocco trifascicolare, PR >200 ms e QRS >120 ms.

**Defibrillatore:** L'impianto di ICD in prevenzione primaria di solito non è raccomandato, mentre dovrebbe essere considerato nei pazienti con indicazioni standard per la prevenzione secondaria. La morte cardiaca improvvisa è tra le forme più comuni di morte ma è spesso conseguenza di attività elettrica senza polso o di ritmi non defibrillabili. Inoltre, le soglie di defibrillazione e le percentuali di complicanze sono più alte che in altri pazienti e non è stato mai dimostrato che gli shock appropriati del defibrillatore si traducano in un beneficio prognostico.

**Assistenza ventricolare sinistra:** l'impianto è generalmente fattibile, ma la mortalità intraospedaliera è piuttosto alta e la prognosi complessiva è sfavorevole.

**Trapianto di cuore** è un'opzione per i pazienti con ATTRv (anche in associazione al trapianto di fegato), per i pochi pazienti con ATTRwt di età <65 anni e per pazienti selezionati con AL, dopo che la chemioterapia ha portato ad un controllo efficace della discrasia ematica. L'elevata mortalità in lista d'attesa (fino al 40% nell'amiloidosi AL) e gli esiti post-trapianto subottimali costituiscono i problemi principali.

**TAVI:** la AC si associa frequentemente a stenosi aortica, che ne influenza negativamente la prognosi. Poiché l'amiloidosi non ha impatto negativo sul risultato di procedure di impianto transcateretere o chirurgia valvolare, in caso di stenosi aortica severa i pazienti possono essere sottoposti a tali procedure con beneficio clinico, se l'aspettativa prognostica è congrua.

**Tabella 2. Schema di utilizzo delle terapie per complicanze e comorbidità.**

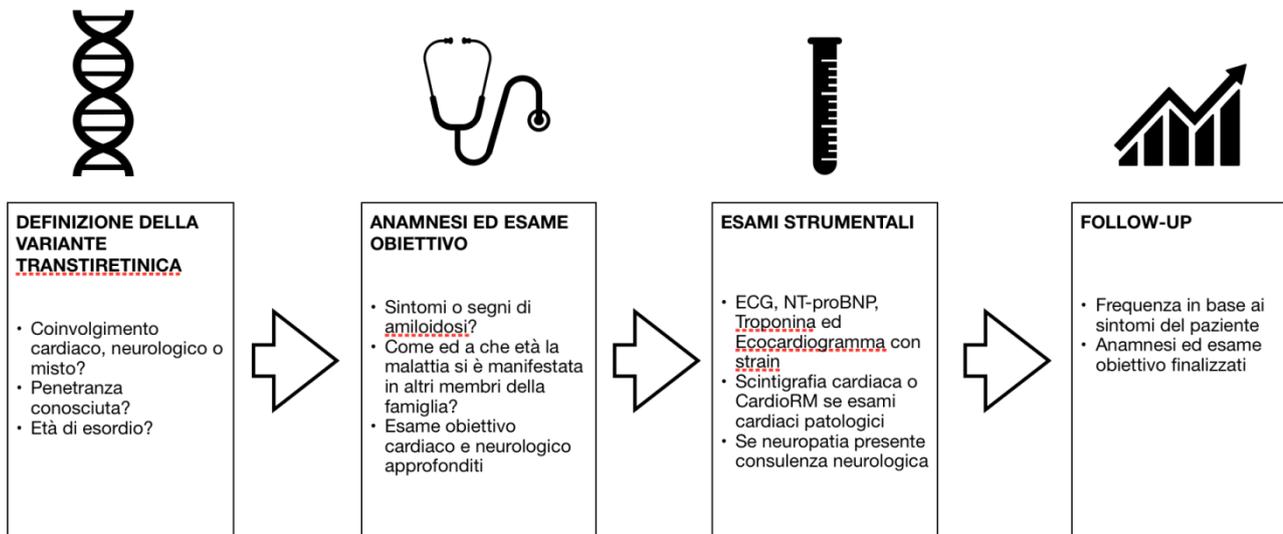
Scompenso cardiaco	Fibrillazione atriale	Disturbi della conduzione	Aritmie ventricolari	Stenosi aortica	Tromboembolismo
Diuretici prima scelta (dell'ansa, tiazidici)	Amiodarone prima scelta	Impianto PM secondo linee guida	ICD in prevenzione secondaria secondo linee guida	Prognosi peggiore	Elevato rischio
Evitare ACE-inibitori/ARB in fase avanzata	Digitale con cautela	Possibile CRT	ICD non raccomandato in prevenzione primaria	TAVI migliora l'outcome	Anticoagulanti senza CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score in FA
Evitare betabloccanti in fase avanzata	Cardioversione rischio di ricorrenza FA			Rischio aumentato di BAV periprocedurali	Considerare anticoagulanti in ritmo sinusale
Sacubitril/valsartan non evidenze, cautela	Anticoagulanti senza CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score			Rischio aumentato di BAV periprocedurali	
Inibitori di SGLT2 poche evidenze positive	Ablazione poche evidenze				
Digitale con cautela					

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 30 di 40

**12.FOLLOW UP, CONTINUITA' ASSISTENZIALE E COUNSELLING**

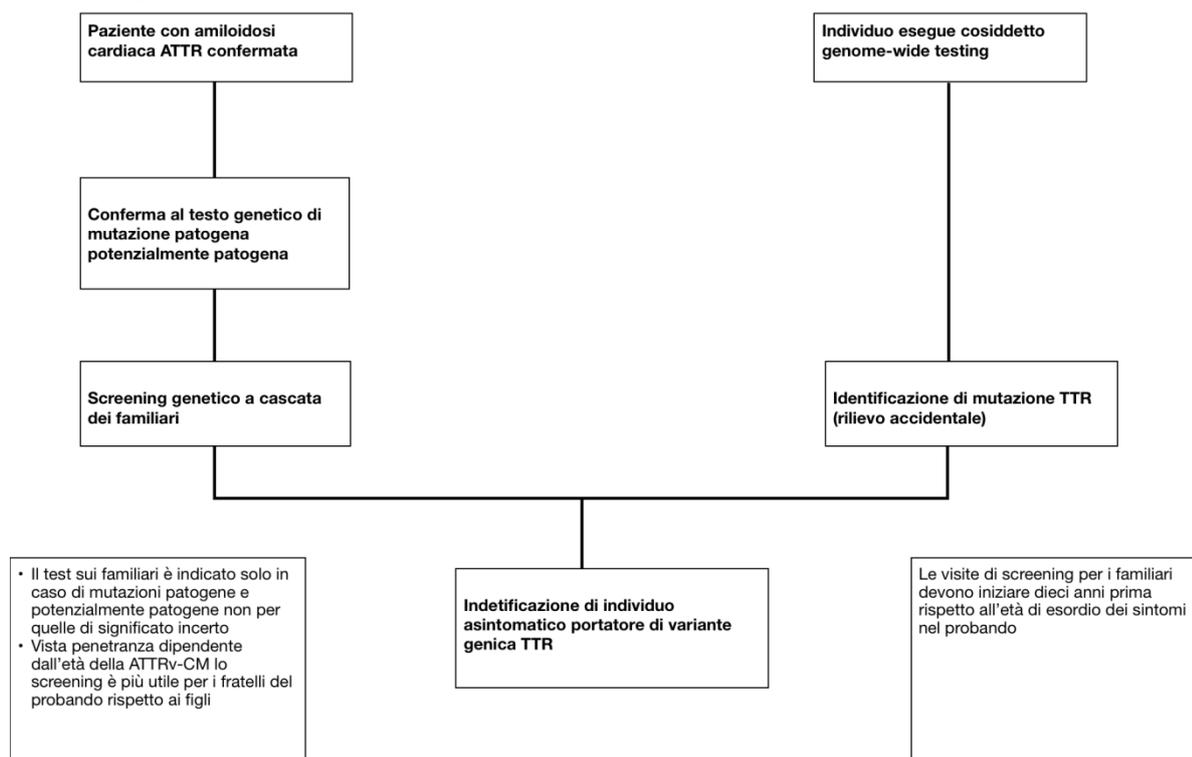
Il follow-up ha un ruolo fondamentale al fine di monitorare il coinvolgimento cardiaco e degli altri organi coinvolti e l'efficacia della terapia farmacologica iniziata. Sebbene nessuno studio abbia ancora chiarito qual è il follow-up ottimale nei pazienti con AC, specialmente se sottoposti a trattamento "disease-modifying", è ragionevole schedare visite periodiche ogni 3-6 mesi, in base al profilo di rischio del paziente, con ECG, ecocardiogramma color Doppler possibilmente con valutazione al Doppler tissutale e dello strain rate ed esami ematochimici (inclusi NT-proBNP e troponina) e annualmente ECG Holter delle 24h e, laddove facilmente accessibile o in casi selezionati, una risonanza magnetica nucleare. La scintigrafia con difosfonati non ha una chiara indicazione ad essere ripetuta nel tempo, tuttavia vi sono evidenze di riduzione della captazione in pazienti con amiloidosi ATTRv in trattamento. I pazienti che rientrano nei criteri AIFA di prescrizione delle terapie specifiche ricevono un Piano terapeutico personale che deve essere inviato alla farmacia della ASL di riferimento per la fornitura e rinnovato periodicamente ogni 3 mesi. Il follow-up dei pazienti portatori di mutazioni TTR asintomatici dovrebbe essere condotto con scadenze programmate, almeno annuali. È in atto il potenziamento dell'attività clinica attraverso l'integrazione di opzioni di telemedicina. Nello specifico sono in programmazione attività di telemedicina (check dello stato del paziente, delle analisi) e di teleconsulto (discussione dei casi con altri specialisti anche da fuori regione).

**Figura 8 . Gestione dei portatori asintomatici di varianti del gene TTR secondo le linee guida ACC 2023**



Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 31 di 40

**Figura9: Percorso della valutazione genetica delle forme mutanti secondo le linee guida ACC 2023**



### 13.RUOLO INFERMIERISTICO

L'infermiere del Centro collabora con il medico e tutta l'equipe multiprofessionale ed assolve alle seguenti funzioni:

- 1) ascolto ed informazione sui servizi erogati
- 2) pianificazione e supporto alla persona, per quanto di competenza, durante tutto l'iter diagnostico e il follow-up, compresa l'assistenza durante le visite e gli esami strumentali
- 3) accettazione pazienti con registrazione pratica amministrativa
- 4) supporto al personale medico, per quanto di competenza nella presa in carico del paziente (gestione agende, gestione archivio, preparazione cartella cartacea con fotocopie esami da archiviare)
- 5) programmazione prelievi ed esami strumentali nel PAC diagnostico Scompenso Cardiaco
- 6) consegna referti di esami e prelievi
- 7) l'approvvigionamento dei farmaci per PAC con esecuzione dei prelievi basali, gestione e monitoraggio della terapia infusione, ECG di controllo e coordinamento della successiva domiciliazione.
- 8) Percorso di counselling e formazione per il paziente e i suoi caregiver sulle caratteristiche della malattia e della terapia, l'identificazione dei sintomi di allarme e il monitoraggio clinico.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA          AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 32 di 40

#### 14. SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI

Eventuali scostamenti ed eccezioni nella corretta applicazione del PDTA potrebbero derivare da problematiche strutturali o di carenza di personale dedicato. Non sono viceversa ipotizzabili limiti organizzativi legati a contrasti tra i professionisti che concorrono al funzionamento del PDTA.

I requisiti, gli standard e gli impegni presi nel redigere il PDTA, rispettano le indicazioni della legislazione e normativa vigente nazionali e regionali senza scostamento o eccezioni.

#### 15. EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE

Il PDTA deve essere disponibile in forma cartacea presso la Direzione Sanitaria e la UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure –Risk Management e la UOC Organizzazione Sanitaria e Reti.

-in formato elettronico sul sito aziendale nella Sezione Qualità e Sicurezza delle Cure –Risk Management, presso tutte le UU.OO. /strutture coinvolte nel PDTA

16. **MONITORAGGIO, INDICATORI E PARAMETRI DI CONTROLLO** Al fine di monitorare il lavoro del Centro e di identificare dei gap sui quali programmare delle azioni di cambiamento, sono stati identificati degli indicatori così articolati:

INDICATORE	VALORE STANDARD	RESPONSABILE
Documentazione correttamente distribuita	100%	Coordinatore Infermieristico
Disponibilità della documentazione nei luoghi ove la documentazione stessa deve essere applicata.	100%	Coordinatore PDTA
Numero di eventi formativi effettuati dal team.	4	Coordinatore PDTA
Corretta applicazione del PDTA		Coordinatore PDTA
Tempo tra sospetto diagnostico e diagnosi		Medici dei reparti e degli ambulatori
Numero di pazienti in carico presso il Centro		Medici dei reparti e degli ambulatori
Numero di visite specialistiche nell'anno/tot. popolazione in trattamento		Medici dei reparti e degli ambulatori
Valutazione della qualità di assistenza		Coordinatore PDTA
<b>Indicatori di esito</b>		Responsabili UOC Reparti degenza
Numero di ospedalizzazioni o accessi in PS		
<b>Indicatori di processo</b>	95%	
Registrazione in cartella di: Eziologia Classe NYHA o parametro di capacità funzionale Segni e sintomi di congestione/parametri vitali/dati di laboratorio. Misura quantitativa della frazione di eiezione. Stratificazione del rischio		Responsabili UOC Reparti degenza
percentuale di obiettivi terapeutici raggiunti (miglioramento o non progressione dei sintomi e della funzione d'organo, qualità di vita		

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 33 di 40

## 18. BIBLIOGRAFIA

Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Journal of Heart Failure* 2021;

Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sancharawala V, Sheikh FH. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;

Emdin M, Perfetto F, Aimo A, et al. Percorso clinico-assistenziale in rete per la diagnosi e la gestione del paziente con amiloide cardiaca. Documento di consenso ANMCO Toscana e SIC Tosco-Umbra. *G Ital Cardiol* 2021;22:621-34.

Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520-8.

Maurer MS, Elliot P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357 – 1377.

González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895-904.

Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-9.

Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412.

Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The prevalence and management of systemic amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis* 2016;2:10-9.

Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1806-15.

Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16-26.

González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.

Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res* 2022 Aug 5. doi: 10.1093/cvr/cvac119/6656156

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 34 di 40

Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Prim 2018;4:38.

Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. Eur Heart J 2019;40:3699-706.

Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood 2022;139:2918-30.

Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. J Am CollCardiol 2019;74:2638-51.

Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J 2020;41:2759-67.

Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. SciRep 2019;9:8552.

Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018;2:1046-53.

Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2018;378:241-9.

Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol 2011;42:1785-91.

Yoshida N, Tsuchida Y. "Popeye" sign. N Engl J Med 2017;377:1976.

Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, et al. Accuracy of 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. J NuclCardiol 2019;26:497-504.

Nicol M, Deney A, Lairez O, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. Eur J Heart Fail 2021;23:231-9.

Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation 2009;120:1203-12.

Cappelli F, Vignini E, Martone R, et al. Baseline ECG features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2020;13:e006619.

Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Am J Cardiol 2005;95:535-7.

Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid 2015;22:147-55.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 35 di 40

Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. Clin Med InsightsCardiol 2020;14:1179546820963055.

Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis.Heart 2014;100:383-8.

Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440-5.

Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood 2013;121:5124-30.

Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J 2016;37:1826-34.

Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One 2017;12:e0173086.

Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 2010;116:2455-61.

Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. ESC HeartFail 2018;5:27-35.

Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. BMC CardiovascDisord 2018;18:221.

Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e005588.

Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. Am J Cardiol 2009;103:411-5.

Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart 2012;98:1442-8.

Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1128-37.

Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation 2007;116:2420-6.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 36 di 40

Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev 2015;20:133-44.

Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. J Am CollCardiol2017;70:466-77.

Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis:asystematic review and meta-analysis. BMC CardiovascDisord2016;16:129.

Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging2014;7:133-42.

Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:897-907.

Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. J NuclCardiol2014;21:175-84.

Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am CollCardiol 2005;46:1076-84.

Grigoratos C, Aimo A, Rapezzi C, et al. Diphosphonate single-photon emission computed tomography in cardiac transthyretinamyloidosis. Int J Cardiol2020;307:187-92.

Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins.Lancet 2003;361:1787-9.

Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system forprimary systemic amyloidosis. J ClinOncol 2004;22:3751-7.

Apridonidze T, Steingart RM, Comenzo RL, et al. Clinical and echocardiographic correlates of elevated troponin in amyloid light-chaincardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2012;110:1180-4.

Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for detecting cardiac involvement in immunoglobulinamyloidosis. Int Heart J 2019;60:1106-12.

Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis. Haematologica 2019;104:1294-6.

Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkersand serum free light chain measurements. J ClinOncol 2012;30:989-95.

Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognosticvalue and correlations with clinical features. Blood 2010;116:5126-9.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 37 di 40

Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, et al. A Changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7:958-66.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using anovel staging system. *J Am CollCardiol* 2016;68:1014-20.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799-806.

Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem celltransplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referralcenter. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1302-7.

Schönland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al. Allogeneic and syngeneic hematopietic cell transplantation in patients with amyloid lightchain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;107:2578-84.

Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-riskpopulations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J ClinOncol* 2013;31:4319-24.

Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276-82.

Cibeira MT, Bladé J. Upfront CyBorD in AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:564-6.

Campo C, da Silva Filho MI, Weinhold N, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: a genome-wide association study onmultiple myeloma patients. *HematolOncol* 2018;36:232-7.

Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretinamyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid* 2011;18:200-5.

Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloidcascade. *ProcNatlAcadSci U S A* 2012;109:9629-34.

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretinamyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl JMed* 2018;379:11-21.

Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl JMed* 2018;379:22-31.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 38 di 40

#### ALLEGATI:

#### GAMMAPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS):

Il termine indica la presenza, nel protidogramma elettroforetico, di una immunoglobulina anomala prodotta in eccesso da plasmacellule, in soggetti senza evidenti manifestazioni di mieloma multiplo (MM), malattia di Waldenström (MW) o di amiloidosi da catene leggere (AL). La MGUS è caratterizzata da un picco M < 3.0 g/dl e da un infiltrato midollare di plasmacellule < 10% in assenza di danno d'organo, ossia nessuna proteina monoclonale o solo modeste quantità di catene leggere monoclonali nelle urine e l'assenza di caratteristiche CRAB (cioè, ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee) correlate al MM.

Viene evidenziata da un picco monoclonale a banda stretta che migra generalmente in zona gamma ( $\gamma$ ) del tracciato o meno frequentemente in zona beta ( $\beta$ ).

Fra le gammopatie monoclonali, la MGUS è la più frequente (65%) e relativamente comune negli anziani, essendo diagnosticata in circa il 3% dei soggetti in età >50 anni, nel 4-5% dei soggetti intorno a 70 anni e nel 14% dei soggetti intorno a 90 anni. Al momento della diagnosi non è possibile prevedere l'evoluzione clinica.

Si distinguono tre forme: a) MGUS non IgM (in cui la paraproteinemia può essere di tipo IgG, IgA o IgD), si tratta del sottotipo più frequente che può evolvere nel 20-30% dei casi in Mieloma Multiplo in un periodo che va da pochi mesi a molti anni (con un rischio di evoluzione dell'1% all'anno); b) MGUS IgM, che può evolvere in una patologia linfoproliferativa cronica (Es.: Morbo di Waldenström o Leucemia Linfocitica Cronica); c) MGUS a catene leggere, che può evolvere in un Mieloma Multiplo a catene leggere (detto micromolecolare).

Il riscontro è spesso occasionale. Con l'immunofissazione è possibile tipizzare il tipo di Ig prodotta in eccesso. In circa il 75% dei casi si tratta di una Ig di tipo G, la cui concentrazione sierica deve essere inferiore ai 3 gr/dl. Tutte le Ig possono essere coinvolte, ma alcune forme sono rare (come ad es. la produzione di Ig D ed Ig E). Si può avere inoltre, la comparsa di proteine nelle urine (proteinuria di Bence-Jones) a concentrazione diversa ma sempre inferiore a 1g/dL nelle 24 h, dovuta all'eliminazione per via renale delle catene leggere delle Ig prodotte in eccesso. Inoltre, è indispensabile che l'infiltrazione plasmacellulare nel midollo ematopoietico sia inferiore al 10% della popolazione cellulare midollare, che non siano presenti anemia, lesioni osteolitiche, e che siano normali calcemia e funzionalità renale. Una corretta anamnesi è importante per escludere la presenza di sintomi sistemici, come febbre, sudorazione notturna, dimagrimento che se presenti indirizzano verso una patologia sistemica di natura da determinare. Le analisi degli anni precedenti vanno sempre rivalutate criticamente: la presenza di una banda monoclonale nel tracciato elettroforetico di analisi eseguite precedentemente alla diagnosi può essere utile per dimostrare la stabilità o meno nel tempo della gammopatia.

Iter diagnostico:

1. Se non sono presenti sintomi sistemici e la componente monoclonale ha una bassa concentrazione, si eseguono analisi ematochimiche quali: emocromo completo, funzionalità renale, livelli sierici di  $\beta_2$  microglobulina e VES, dosaggio delle Ig, immunofissazione sierica, esame dell'urine con proteinuria delle 24 ore e ricerca della proteinuria di Bence Jones, dosaggio delle catene leggere Kappa e Lambda nelle urine delle 24 ore. E' consigliabile

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 39 di 40

eseguire nei pazienti giovani le seguenti indagini: Rx dello scheletro in toto, Agoaspirato midollare con esame citomorfologico del sangue midollare, agoaspirato del grasso periombelicale per la ricerca di sostanza amiloide, eventualmente una TAC-PET. Se al termine di tutte queste indagini l'unica alterazione risulta esser la presenza della paraproteinemia, i controlli periodici vanno eseguiti ogni 6 mesi (in caso di stabilità anche ogni anno).

2. Se sono presenti sintomi sistemici e/o l'Ig ha una concentrazione elevata ( $> 3$  g/dl nel siero o  $>$  di 1g/24ore nelle urine) anche nel paziente anziano saranno necessari Rx scheletro in toto, agoaspirato midollare, prelievo del grasso periombelicale per la ricerca della sostanza amiloide, che consentano di diagnosticare una evoluzione della MGUS. L'esecuzione della radiografia in toto dello scheletro è indispensabile per mettere in evidenza la possibile presenza di lesioni ossee, mentre l'aspirato midollare permette di valutare la percentuale di plasmacellule midollari.

Al momento non è possibile individuare le persone con MGUS che possano sviluppare un MM o un'altra patologia linfoproliferativa. La probabilità di trasformazione in una discrasia plasmacellulare a 10 anni è del 10% e tale incidenza aumenta con l'aumentare degli anni (26% a 25 anni). Sono disponibili score per stratificare il rischio di evoluzione di un paziente con MGUS.

[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_148/mgus-prognosis](https://qxmd.com/calculate/calculator_148/mgus-prognosis)

Tra i fattori predittivi di evoluzione è importante il tipo di CM i pazienti con isotipo IgA o IgM presentano un rischio maggiore rispetto gli altri. Stessa cosa vale per un infiltrato plasmacellulare midollare superiore al 5%. Altri fattori sfavorevoli sono la VES elevata, la proteinuria di Bence-Jones, la riduzione delle altre classi di Ig diverse dalla CM e un alterato rapporto tra catene libere leggere k/l, indipendentemente dalla concentrazione della CM prodotta.

Per quanto riguarda il trattamento, se il paziente presenta una MGUS, va osservato ogni 6 mesi ripetendo gli esami di chimica clinica senza iniziare alcun trattamento. Al contrario, in caso di evoluzione verso una patologia sistemica il trattamento dovrà essere diretto alla cura della patologia diagnosticata.

Procedura: PDTA	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA AMILOIDOSI CARDIACA</b>	Rev. 00 del 19/06/2023
Cod. Doc.:901/PDTA/23/04		Pag. 40 di 40

### **Collaborazioni esterne nazionali e internazionali**

Le malattie rare sono caratterizzate per definizione da studi e osservazioni cliniche basate su piccoli numeri. Per tale motivo appare sempre più importante lo sviluppo di una **ricerca collaborativa** indirizzata nello specifico a tutti i centri regionali ed extraregionali che si occupino di questa malattia. Al fine di cancellare il paradigma negativo caratterizzato da piccoli numeri e competitività tra centri e tra professionisti, la collaborazione si dovrebbe articolare nella condivisione di casi (istituzione di Heart Team in modalità web con discussione di casi clinici complessi organizzati tra i Responsabili dei centri di Riferimento Regionale ), nella messa in rete di esami di 3° livello a cui il paziente può accedere indipendentemente dal centro di riferimento di appartenenza, nella condivisione di dati per studi e registri multicentrici e, non ultimo, nell'organizzazione di incontri di aggiornamento condivisi anche con le associazioni e con i pazienti.

Firenze – Ospedale Careggi, Centro di riferimento regionale delle cardiomiopatie e della genetica medica -Prof. Iacopo Olivotto - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

Roma, Università Sapienza - Policlinico Umberto I

- Prof.ssa Giulia d'Amati - oggetto di collaborazione: analisi istologica e immunoistochimica di campioni biotici endomiocardici

- Prof.ssa Cristina Chimenti - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

Roma, Policlinico A. Gemelli

- Dott.ssa Francesca Graziani - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea:

- Dott.ssa Beatrice Musumeci - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

Il Centro dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini partecipa alla Rete nazionale per l'Amiloidosi Cardiaca.

Sono auspicabili altre Collaborazioni con altri Centri di Riferimento al fine di consentire l'esecuzione di metodiche avanzate in casi selezionati.