



**Percorso Diagnostico Terapeutico  
Assistenziale**

**AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type)**  
**CODICE RCG130**

**AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA**  
**(ATTR variant)**  
**CODICE RFG060**  
***Malattia Rara***

Versione del 15/12/2025

*Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il  
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale*

## Indice

1. AMILOIDOSI: DATI EPIDEMIOLOGICI, EZIOLOGICI E CLINICI .....	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA.....	9
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI .....	10
4. PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO.....	11
5. PERCORSO TERAPEUTICO .....	38
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA.....	40
7. TELEMEDICINA .....	42
8. TRANSIZIONE.....	43
9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA .....	43
10. ESENZIONE .....	43
11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA.....	44
12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA.....	44
13. GRUPPO DI VALIDAZIONE DEL PDTA .....	46
14. BIBLIOGRAFIA.....	48
15. SITOGRAFIA.....	49
ALLEGATO A: PRESIDIO DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI	
ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA	

## 1. AMILOIDOSI: DATI EPIDEMIOLOGICI, EZIOLOGICI E CLINICI

Il termine amiloidosi comprende un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dall'accumulo extracellulare di proteine con ripiegamento anomalo, cioè transitate dallo stato globulare solubile a quello fibrillare insolubile. Ad oggi sono state identificate 42 proteine potenzialmente in grado di andare incontro ai fenomeni della *fibrillogenesi* che sono alla base della formazione delle fibrille. Le fibrille sono elementi insolubili, composti da uno dei 42 precursori proteici individuati, e rappresentano i principali elementi che compongono e caratterizzano la sostanza amiloide che si deposita negli spazi extracellulari degli organi e dei tessuti.

Le forme più comuni di amiloidosi sono l'amiloidosi da catene libere leggere (AL), causata dal deposito di fibrille composte da catene leggere delle immunoglobuline prodotte dalla proliferazione anomala di cloni plasmacellulari, e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), dovuta all'infiltrazione extracellulare di fibrille composte da transtiretina, una proteina prodotta prevalentemente dal fegato e finalizzata al trasporto di tiroxina e retinolo. Quest'ultima forma di amiloidosi può essere causata da mutazioni genetiche a carico del gene TTR (forma *variant*, ATTRv) e trasmessa con meccanismo di trasmissione autosomico dominante, oppure può essere secondaria alla formazione di fibrille insolubili da parte di transtiretina non mutata, che va incontro a fenomeni di dissociazione in dimeri e monomeri e successivamente ai fenomeni di malripiegamento (misfolding) per cause non ancora stabilite (forma *wild-type*, ATTRwt).

Il coinvolgimento cardiaco è comune in diverse forme di amiloidosi (invariabile nella forma ATTRwt, dipendente dal genotipo nella forma ATTRv, presente in più della metà dei casi nella forma AL). Quando presente, il coinvolgimento cardiaco rappresenta il principale fattore prognostico negativo. I pazienti affetti dalla forma AL presentano un decorso più rapido ed una peggiore prognosi.

Per anni le amiloidosi sono state percepite come malattie estremamente rare, la cui diagnosi, generalmente tardiva, richiedeva sempre l'esecuzione di una biopsia d'organo, ed in cui la diagnosi definitiva, in assenza di specifici trattamenti, non consentiva di modificarne la storia naturale. Negli ultimi anni, la maggiore accuratezza delle tecniche di imaging e la migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della formazione delle fibrille di amiloide hanno reso possibile un precoce riconoscimento della patologia e un corretto

management terapeutico del paziente. Inoltre, lo sviluppo di terapie innovative ha stimolato l'attenzione nei confronti della malattia, aiutando a ridefinirne l'epidemiologia, i processi diagnostici e la proposta terapeutica in questo ambito. Nuovi Centri Esperti sono nati o sono in corso di sviluppo. Nonostante ciò ancora oggi il ritardo nella diagnosi rappresenta un problema da affrontare e risolvere, grazie alla standardizzazione dei processi diagnostici, in modo da assicurare una diagnosi tempestiva senza significative differenze territoriali.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Le amiloidosi sono malattie rare. Come per tutte le malattie rare definirne l'esatta epidemiologia è difficile per una serie di fattori: la presenza di scarsi dati epidemiologici in letteratura, l'assenza di criteri diagnostici standardizzati (specie per le forme più rare), bias epidemiologici secondari all'eterogeneità geografica della malattia e le difficoltà metodologiche nel misurare statisticamente piccole popolazioni. Non esistono attualmente ampi studi epidemiologici da cui ricavare dati robusti circa la prevalenza effettiva della patologia, che risulta inoltre essere molto variabile sulla base del tipo di amiloidosi considerata.

La loro incidenza cumulativa nel mondo è stimata approssimativamente intorno a 1.2 casi per 100.000 abitanti l'anno. La loro prevalenza negli ultimi anni è in continuo aumento grazie alla maggior consapevolezza della malattia nel mondo medico e alla presenza di nuovi strumenti diagnostici che consentono una diagnosi più precoce, più agevole e talvolta non invasiva (es. forme ATTR). Per la forma AL, per anni ritenuta la più comune forma di amiloidosi, negli USA nel 2015 si stimava una prevalenza di circa 4 casi ogni 100.000 abitanti. L'età media di presentazione è fra la V e la VI decade di vita e la malattia colpisce più comunemente il sesso maschile. La forma ATTR wild-type è al giorno d'oggi la forma più comune d'amiloidosi. L'enorme interesse da parte della comunità scientifica negli ultimi anni nei suoi confronti è determinato in parte dalla possibilità di diagnosi più precoci e non invasive, ed in parte dalla disponibilità di trattamenti specifici in grado di modificare la storia naturale sia in ambito neurologico che cardiologico. La rete Orphanet stima la prevalenza dell'ATTR wild-type intorno a 1 caso ogni 5.800 abitanti. L'incidenza e la prevalenza per le forme ereditarie è difficile da stimare in quanto dipende dall'eterogeneità geografica delle singole mutazioni. Per quanto riguarda l'Italia si stima un'incidenza di circa 800 nuovi casi

d'amiloidosi l'anno, un dato tuttavia sottostimato visto il significativo ritardo diagnostico, che va da mesi ad anni e che caratterizza le amiloidosi, soprattutto per la scarsità di sintomi all'esordio e la bassa specificità dei sintomi da interessamento d'organo fino alle fasi più avanzate di malattia. Un recente registro italiano multicentrico (ATTRv amyloidosis Italian Registry: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1794807>) ha stimato una prevalenza della forma ATTRv di 4.33 casi per milione di abitanti, con una maggiore prevalenza al Sud Italia (Tabella 1).

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 214 pazienti affetti da Amiloidosi sistemica (AL, ATTR Wild-Type) e 37 pazienti affetti da Amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTR variant) - (abitanti Regione Campania: 5.590.076 al 01 gennaio 2025 - fonte ISTAT).

**Tabella 1. Incidenza e prevalenza delle varie forme di Amiloidosi**

AMILOIDOSI	INCIDENZA	PREVALENZA
AL		4 casi/100.000 abitanti
ATTR WT	1.2 casi/100.000 abitanti/anno	1 caso/5.800 abitanti
ATTR V		4.33/1 milione abitanti

## **EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE**

Ad oggi l'International Society of Amyloidosis (ISA) riconosce 42 tipi diversi d'amiloidosi, ognuna caratterizzata da uno specifico precursore proteico (proteina amiloidogenica) e da uno specifico organotropismo, dato tanto dal precursore quanto dagli altri costituenti della sostanza amiloide (es. collagene, glicosaminoglicani, siero amiloide P). La nomenclatura definita dall'ISA stabilisce che la proteina amiloide sia indicata con lettera "A" e che lo specifico precursore proteico sia rappresentato dal seguente suffisso (es "TTR" per la transtiretina) (Tabella 2).

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

**Tabella 2: Classificazione dell'amiloidosi e delle proteine amiloidogeniche**

TIPO	PRECURSORE PROTEICO	FORMA (Sistemica, Localizzata)	TIPO CLINICO	CODICE
AL	Catene leggere IG	S, L	Primitiva	RCG130
AH	Catene pesanti IG	S, L	Primitiva	RCG130
ATTR wt	Transtiretina	S, L	Familiare, Senile	RCG130
ATTR v	Transtiretina	S, L	Ereditaria	RFG060
AA	Proteina sierica A	S	Secondaria ad infiammazioni/infezioni croniche	RCG130
Abeta2M	Beta2-microglobulina	S	Dialisi associata	RCG130
AApoAI	Apolipoproteina AI	S	Familiare Senile	RCG130
AApoAII	Apolipoproteina AII	S	Familiare	RCG130
AGel	Gelsolina	S	Familiare	RCG130
ALys	Lisozima	S	Familiare	RCG130
AFib	Fibrinogeno	S	Familiare	RCG130
ACys	Cistatina C	S	Familiare	RCG130
ABri/ADan	Precursore proteina Abri	S	Familiare	RCG130
Abeta	Precursore proteina amiloide	L	Alzheimer	
APrP	Prioni	L	Encefalopatia spongiforme	
ACal	Procalcitonina	L	Neoplasia cellule C tiroide	
AIAPP	Polipeptide Amiloidotico insulare	L	Insulinoma, DM2, invecchiamento	

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

AANF	Peptide natriuretico atriale	L	Amiloidosi atriale età correlata	
Apro	Prolattina	L	Prolattinoma, invecchiamento	
AIns	Insulina	L	Sovraccarico insulinico	
AMed	Lactaderina	L	Depositi aortici	
AKer	Keratoepitelina	L	Familiare Distrofia corneale	
ALac	Lattoferrina	L	Amiloidosi corneale	RFG140

Per le mutazioni, il comitato di nomenclatura dell'ISA raccomanda di utilizzare la numerazione basata sulla sequenza della proteina mutata. La numerazione del precursore completo può anche essere inclusa tra parentesi dopo la proteina mutata, ad esempio TTRV30M (p.TTRV50M) nel caso della TTR. Le abbreviazioni sono per le proteine, non per le malattie. Per quest'ultime si deve utilizzare il nome della proteina seguito da "amiloidosi". Le denominazioni corrette sono, ad esempio, amiloidosi ATTR o amiloidosi AL. Per uniformità, lo stato della variante viene utilizzato dopo il nome, ad esempio ATTRv (variant) per le forme mutate ed ATTRwt (wild-type) per le forme non mutate.

Le amiloidosi sono classificabili in base al coinvolgimento d'organo in *forme isolate* e *forme sistemiche*. Possono inoltre essere classificate dal punto di vista eziopatogenetico in *forme ereditarie* e *forme acquisite*. Le amiloidosi acquisite maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico sono rappresentate da:

- Amiloidosi ATTR wild-type: Forma determinata da un ancora poco chiarito processo di misfolding della transtiretina nativa, proteina di trasporto per gli ormoni tiroidei, il retinolo e

l'albumina, prodotta principalmente dal fegato, dai plessi corioidei e dall'epitelio pigmentato ciliare e retinico. Tale forma, in passato nota come "amiloidosi senile", per la sua maggior prevalenza nella popolazione anziana, si caratterizza per uno spiccato tropismo per l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso periferico e le strutture teno-sinoviali.

- Amiloidosi ATTR variant: Forma ereditaria più rilevante, a trasmissione autosomica dominante, e causata da mutazioni a carico del gene TTR che codifica per una transtiretina strutturalmente e funzionalmente anomala, prona ai fenomeni di fibrillazione. Sono state descritte più di 120 mutazioni del gene TTR, tuttavia non tutte sono associate all'ATTRv. Il tipo di mutazione è il principale determinante dell'organotropismo, e quindi del fenotipo di malattia, e generalmente gli organi maggiormente colpiti sono il sistema nervoso periferico ed il cuore. Esistono difatti mutazioni che si associano a fenotipi prevalentemente neurologici (es. Val30Met "early onset"), cardiologici (es. Ile68Leu) o misti (es. Val30Met "late onset").

- Amiloidosi AL: Forma determinata dall'eccessiva produzione di catene leggere delle immunoglobuline, da parte di un esiguo clone plasmacellulare (nel corso di discrasie plasmacellulari quali mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom e gammopatie monoclonali di incerto significato) o linfocitario (in caso di sindromi linfoproliferative croniche a cellule B). Le catene leggere libere prodotte in eccesso si accumulano in circolo e, depositandosi nei vari tessuti, diventano il precursore delle fibrille di amiloide che si formano per effetto di un processo di misfolding proteico. La forma AL si caratterizza per un ampio organotropismo da parte del materiale fibrillare (cuore, reni, fegato, sistema nervoso periferico, cute, vie aeree, tubo digerente, tessuti molli).

- Amiloidosi AA: Forma secondaria a malattie infiammatorie e/o immunologiche croniche. Il precursore proteico è rappresentato dalla siero-amiloide A (SAA), una proteina infiammatoria di fase acuta prodotta dal fegato e che presenta, nella sua forma fibrillare, uno spiccato tropismo per organi quali il rene, la milza, il fegato (ed in fase tardiva il cuore e il sistema nervoso periferico).

Riguardo alla classificazione e codifica, le principali forme di amiloidosi hanno differenti codifiche secondo il codice ORPHA e R (L. 279/2011), come riportato nella tabella 2: cod. RCG130 in caso di Amiloidosi AL, TTR wild-type e forme sistemiche, RFG060 in caso di Amiloidosi TTR ereditaria.



## 2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- definire le modalità e le procedure diagnostiche, inclusa la diagnosi molecolare, per la conferma della diagnosi clinica e la definizione della prognosi;
- valutare i fattori di rischio e i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di una indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di una correlazione genotipo–fenotipo;
- programmare un counseling genetico per l'individuazione di tutti i casi di una famiglia con un caso indice;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- favorire l'accesso dei pazienti a risorse avanzate ed innovative, sia in campo diagnostico, che terapeutico;
- definire i programmi mirati al monitoraggio del follow-up e del trattamento dei pazienti;
- ridurre il ritardo diagnostico, investendo sulla formazione dei professionisti sanitari, al fine di riconoscere il sospetto diagnostico.

Gli obiettivi della stesura dei PDTA, come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania, sono:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria, sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare la non appropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;

3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

### **3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI**

A partire dal 2016, grazie all'introduzione di tecniche diagnostiche non invasive (come la scintigrafia con bifosfonati) e alla maggiore conoscenza della patologia, abbiamo assistito ad una vera e propria "rivoluzione epidemiologica". Pertanto, vi è ampio consenso nel ritenere che l'aumento esponenziale di casi diagnosticati sia dovuto ad una maggiore capacità diagnostica da parte di tutte le figure mediche interessate. Sarebbero ad oggi necessari nuovi studi epidemiologici per una stima effettiva della prevalenza ed incidenza dei pazienti affetti da amiloidosi in regione Campania. Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi Centri e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania ([www.malattierarecampania.it](http://www.malattierarecampania.it)). Nei Presidi della Rete (PDR) è prevista la presenza di personale medico con expertise specifico, con il ruolo di coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (DISEASE MANAGER). I nominativi dei Disease Manager, certificatori esperti per singola patologia o gruppi di essa nella rete malattie rare, sono infatti consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del Disease Manager informare il medico di medicina generale e/o lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui

componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (es. esami di laboratorio, radiologici, istologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il Disease Manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare e di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio;
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il Registro Regionale Malattie Rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

#### **4. PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO**

##### **PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE**

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dallo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia, a seconda del tipo di amiloidosi e del coinvolgimento

d'organo prevalente. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall'Ematologo nelle forme AL e dal Cardiologo o dal Neurologo nelle forme TTR, sulla base del fenotipo clinico prevalente.

Nello specifico, l'iter diagnostico-assistenziale prevede cinque fasi:

- La FASE DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO, che può essere posto sulla base delle red flags cliniche, bioumorali, elettrocardiografiche e di imaging già descritte;
- La FASE DEL WORK-UP DIAGNOSTICO, guidato dallo specialista della rete (DISEASE MANAGER) che provvederà a prescrivere, laddove appropriati, esami strumentali di I e II livello ed esami di laboratorio, con codice R99;
- La FASE DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA, che confermerà la diagnosi e certificherà con codice specifico il tipo di amiloidosi (AL, ATTRwt, ATTRv o altre forme più rare) attivando un piano terapeutico specifico (Allegato C).
- LA FASE DELLA DEFINIZIONE PROGNOSTICA, che avverrà ad opera del DISEASE MANAGER attraverso gli strumenti clinici, laboratoristici e strumentali adeguati a seconda del tipo di forma.
- LA FASE DI FOLLOW-UP, che potrà essere eseguita presso i Centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al Centro di riferimento principale.

Le fasi si articolano attraverso i passaggi qui descritti che avvengono all'interno della Rete Amiloidosi.

1. Visita presso il MMG o medico specialista non appartenente al PDR o referente di Pronto Soccorso che, valutando il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi suggestivi di amiloidosi

#### FASE DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO

Il momento cruciale per la diagnosi delle amiloidosi è il sorgere del sospetto diagnostico. Le amiloidosi sono malattie paucisintomatiche nelle fasi iniziali, laddove l'estensione dell'infiltrazione ed il danno d'organo sono limitati e i sintomi in genere scarsi ed aspecifici. L'interessamento d'organo è non uniforme e il coinvolgimento multiorgano è asincrono, cioè organi diversi possono essere coinvolti in momenti diversi. Ciò caratterizza

l'eterogeneità fenotipica della malattia che giustifica il ritardo diagnostico. L'amiloidosi presenta un ampio spettro di sintomi cardiologici ed extracardiaci (Allegato B), che devono far scattare al fine di ridurre il ritardo diagnostico attraverso un approccio sistematico alle caratteristiche cliniche laboratoristiche e strumentali suggestive per l'amiloidosi.

Sebbene la presentazione clinica precoce e tardiva sia molto variabile, nella maggior parte dei casi, il **coinvolgimento cardiaco** (Tabella 3) rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità, influenzando notevolmente la prognosi dei pazienti affetti. Va tuttavia sottolineato che solo alcune proteine precursori delle fibrille di amiloide si accumulano a livello cardiaco e che la presenza e l'entità dell'interessamento cardiovascolare varia considerevolmente tra le diverse forme che rappresentano vere e proprie entità patologiche indipendenti, differenti sotto il profilo clinico, prognostico e terapeutico.

**Tabella 3. Principali tipi di amiloidosi cardiaca**

TIPO	PROTEINA	FREQUENZA DEL COINVOLGIMENTO CARDIACO	TIPO DI COINVOLGIMENTO CARDIACO	TIPO DI COINVOLGIMENTO EXTRACARDIACO
AL	Catene leggere Ig	circa 50%	Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico	Nefropatia, proteinuria, tunnel carpale, disautonomia, neuropatia, macroglossia, porpora
ATTRwt	Transtiretina	100%	Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico, valvulopatie	Nefropatia, proteinuria, tunnel carpale, disautonomia, neuropatia
ATTRv	Transtiretina	Dipendente dalla mutazione	Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico, valvulopatie	Neuropatia sensorimotoria progressiva, nefropatia, disautonomia
AA	Proteina sierica A	5%	Cardiomiopatia ipertrofica, pericardite	Nefropatia, proteinuria, epatomegalia
ApoAI	ApoLipoproteina AI	Dipendente dalla mutazione	Cardiomiopatia ipertrofica	Nefropatia

Le forma AL e ATTR condividono lo stesso pattern di deposito extracellulare a livello miocardico, determinando la comparsa di una *cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico e fisiologia potenzialmente restrittiva*. L'accumulo di amiloide è responsabile di *uno scompenso cardiaco* inizialmente caratterizzato da aumentate pressioni di riempimento ventricolare e successivamente da disfunzione ventricolare sinistra o biventricolare, accompagnato da un aumento dell'NT proBNP e della troponina cardiaca. Sebbene la forma AL tenda a manifestarsi con un minor grado di ipertrofia ventricolare, lo scompenso cardiaco e la progressione della patologia sono sicuramente più severi rispetto alla forma da transtiretina. Dal punto di vista clinico, i sintomi e segni più comuni sono rappresentati dalla comparsa di *dispnea rapidamente progressiva*, dapprima da sforzo poi anche a riposo, *edemi declivi*, *versamento pleurico ed ascite*. L'infiltrazione delle fibrille di amiloide a livello del miocardio atriale, ventricolare e del tessuto di conduzione, inoltre, è responsabile di una significativa *dilatazione biatriale* con conseguente aumentato rischio di *tachiaritmie sopraventricolari* (in particolare fibrillazione atriale), della comparsa di *aritmie ventricolari* e di *bradiaritmie*. Pertanto, fin nel 35-40% dei casi è necessario porre indicazione ad impianto di pacemaker e/o defibrillatore per il controllo del rischio aritmico di questi pazienti. All'elettrocardiogramma l'evidenza di *bassi voltaggi periferici* o di *voltaggi discordanti con la massa cardiaca*, *prolungamento dell'intervallo PR* e *pattern di pseudonecrosi in sede anteriore* può orientare il sospetto diagnostico.

Le manifestazioni extra-cardiache sono rilevabili in entrambe le forme che mostrano un diverso profilo d'organo-tropismo. Il coinvolgimento renale è più frequente nella forma AL con manifestazioni che vanno dalla microalbuminuria o proteinuria senza insufficienza renale a forme di *insufficienza renale progressiva associata o meno a sindrome nefritica o nefrosica*. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è più comune nella forma ATTRv, ma può essere presente anche in misura minore nella forma ATTRwt ed AL. Le manifestazioni più comuni sono l'*ipotensione ortostatica*, la *gastroparesi*, l'*incontinenza urinaria* e la *disfunzione erettile*. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è possibile in tutte le forme, ma è decisamente più comune in alcune varianti della forma ATTRv (es. Val30Met early onset) e si caratterizza per la presenza di una *neuropatia sensitiva e motoria simmetrica progressiva*. Tipica della forma ATTRwt è l'esteso interessamento delle strutture teno-sinoviali ed articolari con manifestazioni comuni quali la *sindrome del tunnel carpale*, spesso bilaterale, da compressione ab estrinseco del

nervo mediano secondario all'infiltrazione del legamento trasverso del canale del carpo; la *rottura del tendine del bicipite brachiale e il dito a scatto*, da interessamento delle guaine tendinee; la *stenosi del canale del vertebrale*, da infiltrazione dei legamenti gialli; l'*osteoartrite precoce delle articolazioni della spalla, delle anche e del ginocchio* da infiltrazione della sinovia e della cartilagine articolare. Il coinvolgimento oculare può essere diffuso a diverse strutture e più comunemente si manifesta come *opacità del vitreo, glaucoma e cataratta*, spesso bilaterali. Nella forma AL tipicamente riscontriamo *anomalie della coagulazione* (deficit dei fattori della coagulazione con tendenza sia alla trombosi che alla diatesi emorragica) ed il coinvolgimento dei tessuti molli, con comparsa di *porpora periorbitale e macroglossia*.

Infine, le più rare forme di amiloidosi localizzata sembrano essere causate dalla produzione locale e deposizione di una proteina amiloidogenica (più frequentemente catene leggere delle immunoglobuline) all'interno dell'organo interessato. I siti possibilmente coinvolti sono il sistema nervoso centrale, l'apparato gastrointestinale, la cute, le vie respiratorie superiori o inferiori, il parenchima polmonare e la vescica.

2. Previo contatto del MMG o dello specialista non appartenente al PDR che ha posto il sospetto di malattia, il paziente viene inviato al PDR dove accede con visita specialistica oppure, se le condizioni dei pazienti lo richiedono, mediante accesso a ricovero ordinario.
3. Lo specialista del PDR (DISEASE MANAGER) valuta il sospetto di amiloidosi ed in caso di conferma dello stesso, a seguito della valutazione anamnestica e dell'esame clinico, prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e al management del paziente.

#### FASE DEL WORK-UP DIAGNOSTICO

La flow chart per la diagnosi di amiloidosi è influenzata dal fenotipo di presentazione della malattia. Il quadro clinico, infatti, può essere schematizzato in 3 scenari principali: fenotipo cardiologico, fenotipo neurologico e fenotipo misto contraddistinto da una sintomatologia sfumata a carattere sistemico.

Il paziente che presenta fenotipo neurologico deve praticare una valutazione elettrofisiologica completa (studio delle velocità di conduzione motoria e sensitiva,

elettromiografia) per caratterizzare la neuropatia. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è più frequente nelle forme ATTRv, ma può essere riscontrato anche in pazienti con forma ATTRwt ed AL. Le manifestazioni neurologiche possono essere variabili (soprattutto nelle fasi iniziali), presentando quadri di interessamento prevalente delle fibre nervose sensitive e/o motorie, con distribuzione lunghezza dipendente, prevalente dell'arto superiore (upper limb onset) e multi-neuropatico. Nelle fasi più avanzate, la neuropatia si manifesta con un coinvolgimento sia sensitivo che motorio di tipo non lunghezza dipendente.

Il sospetto di amiloidosi ereditaria da transtiretina è pertanto guidato dalle caratteristiche della neuropatia e dalle red flags (*disturbo progressivo, familiarità positiva, sindrome del tunnel carpale, precoce disfunzione autonoma, disturbi gastrointestinali, perdita di peso inspiegata, coinvolgimento cardiaco, renale ed oculare*). Se il sospetto è forte, l'indagine genetica deve essere eseguita il prima possibile per permettere una più precoce diagnosi e permettere pertanto l'accesso ai trattamenti ora disponibili.

Il paziente che presenta prevalentemente un fenotipo cardiologico va incontro ad un work-up diagnostico più articolato che permette di raggiungere una diagnosi di certezza nel 70% circa dei casi in modo non invasivo e nel 30% circa dei casi con la conferma istologica dei depositi di amiloide e la successiva tipizzazione attraverso la biopsia d'organo, una rivoluzione rispetto a quanto avveniva poco più di una decade fa quando la diagnosi di certezza era unicamente di tipo biptico. Il sospetto di amiloidosi cardiaca ATTR nasce in genere nel contesto di scenari clinici specifici quali il riscontro d'*ipertrofia ventricolare sinistra* (non spiegata da alterazioni del carico o patologie congenita), associata ad una storia di *scompenso cardiaco* (indipendentemente dal fenotipo), *stenosi aortica* (specie con fenotipo paradoxical low flow-low gradient), *stenosi del tunnel carpale* (specie se bilaterale) ed altre manifestazioni da coinvolgimento teno-sinoviale e neurologico, specie in soggetti di sesso maschile ed età superiore ai 65 anni. Le forme genetiche sono sospettate soprattutto in presenza di manifestazioni neurologiche concomitanti, ma le forme puramente cardiologiche sono possibili. Il sospetto di amiloidosi cardiaca AL nasce soprattutto in soggetti più giovani ed in presenza di manifestazioni renali (*proteinuria, insufficienza renale non spiegata altrimenti*) e dei tessuti molli (*macroglossia, porpora*). Il riscontro dell'*aumento dei livelli sierici dei biomarcatori cardiaci*, quali i peptidi natriuretici



e la troponina cardiaca, rappresenta sempre un importante red flag per cardiomiopatia amiloide. Tuttavia, non è possibile distinguere con certezza fra forme AL ed ATTR solo sulla base delle manifestazioni cliniche o laboratoristiche e, tuttavia, tale distinzione è fondamentale in quanto la forma AL presenta un decorso significativamente più aggressivo e una prognosi peggiore; il suo riconoscimento precoce è fondamentale per instaurare tempestivamente la terapia specifica al fine di migliorare l'aspettativa di vita del paziente. A tal fine il work-up diagnostico parte sempre dalla ricerca della componente monoclonale con l'esecuzione consensuale dell'**immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline** e del **dosaggio sierico delle catene leggere libere circolanti (sFLC)** e, qualora fosse presente, la diagnosi di certezza richiederà sempre una conferma istologica con biopsia su siti accessibili (grasso periombelicale, ghiandole salivari minori) o con biopsia endomiocardica, indipendentemente dall'esecuzione e dal grado di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea. La *valutazione del rapporto  $\kappa/\lambda$*  e il *calcolo della differenza fra la componente amiloidogenica e quella non amiloidogenica (dFLC)* sono necessarie per la stratificazione prognostica e la valutazione della risposta ematologica alla terapia specifica. Esistono diversi reagenti, impiegati con metodica immunometrica, per la misura delle catene libere leggere e questi hanno valori di normalità diversi. Per tale motivo una volta iniziato il dosaggio presso un laboratorio è necessario che il confronto fra livelli di sFLC avvenga con lo stesso metodo e presso lo stesso Laboratorio. L'*agoaspirato midollare* fa parte del work-up delle forme in cui sia stata confermata una diagnosi di amiloidosi AL quanto per la quantificazione dell'infiltrato plasmacellulare al fine di fornire, insieme con l'analisi citogenetica, informazioni utili per la pianificazione del trattamento specifico.

In caso di negatività della ricerca della componente monoclonale (immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline negative, normale rapporto fra catene libere leggere kappa e lambda) potrebbe essere possibile giungere ad una diagnosi non invasiva di amiloidosi da transtiretina. La sostanza amiloide da transtiretina ha infatti un'elevata affinità per i traccianti impiegati nella *scintigrafia ossea* [ $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP),  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-difosfono-1,2-acido propandicarbossilico ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) e  $^{99m}\text{Tc}$ -idrossimetilendifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP)]. In presenza di significativo coinvolgimento cardiaco da parte della sostanza amiloide si assiste ad un patologico accumulo del radiofarmaco in sede miocardica e una concomitante sottrazione a livello osseo. La

presenza ed il grado di captazione del radiofarmaco in sede miocardica sono valutate all'immagine planare visualmente e classificate secondo una scala graduata proposta da Perugini et al. rispetto all'intensità del segnale osseo:

- Grado 0: assenza di captazione cardiaca;
- Grado 1: captazione cardiaca inferiore a quella ossea;
- Grado 2: captazione cardiaca almeno pari a quella ossea;
- Grado 3: captazione cardiaca in presenza di scarsa o assente intensità del segnale osseo.

All'acquisizione e valutazione dell'immagine planare deve far seguito una successiva acquisizione e quantificazione del segnale con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) combinata con metodica tomografica computerizzata (SPECT/CT). La metodica SPECT/CT è preferibile specie nel sospetto di forme precoci d'amiloidosi cardiaca per la maggiore sensibilità nell'individuare le sedi di maggiore intensità in sede cardiaca e per escludere falsi positivi che potenzialmente possono essere riscontrati nelle immagini planari e dovuti alla ritenzione del tracciante all'interno della cavità cardiaca e non nel contesto dello spessore parietale. Inoltre la metodica SPECT/CT è utile in quei contesti in cui è difficile attribuire con certezza uno specifico grado di captazione cardiaca solo dalla valutazione delle immagini planari, come nella distinzione fondamentale fra grado 1 e 2 con tutto ciò che ne consegue in termini di successiva attribuzione del significato dell'intensità in termini di successivo iter diagnostico non invasivo. Le raccomandazioni internazionali della Società di Medicina Nucleare suggeriscono una standardizzazione dei protocolli di acquisizione per ridurre l'eterogeneità fino ad oggi riscontrare nei diversi laboratori di Medicina Nucleare. Altri traccianti ossei al di fuori dei tre citati sono ad oggi sconsigliati per l'elevato numero di falsi positivi e negativi.

La scintigrafia ossea è positiva in sede cardiaca nella quasi totalità dei pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina ma può essere presente anche in una percentuale non trascurabile di soggetti con amiloidosi AL. Tuttavia, in caso di scintigrafia ossea positiva (Score di Perugini di grado 2 o 3) e concomitante assenza di componente monoclonale nel sangue e nelle urine è possibile porre diagnosi di amiloidosi da transtiretina senza effettuare l'esame istologico, in quanto la specificità del test strumentale in questa forma di amiloidosi è superiore al 98%. A diagnosi di amiloidosi

ATTR certa il *test genetico alla ricerca di mutazioni del gene TTR* consentirà di differenziare le forme wild-type da quella variant. Va sottolineato tuttavia che la metodica scintigrafica non è scevra da potenziali falsi negativi dovuti ad errori nell'acquisizione delle immagini (troppo precoce o troppo tardiva), limitata infiltrazione miocardica da parte della sostanza amiloide, presenza di specifiche varianti genetiche nella forma variant (Phe64Leu, Ser77Tyr, Tyr114Cys). Per tale motivo il riscontro di uno score di Perugini 0 o 1 in assenza di componente monoclonale non esclude la diagnosi di amiloidosi cardiaca, specie in presenza del sospetto diagnostico che ha portato all'esecuzione della scintigrafia ossea e dello screening ematologico e cause meno comuni di amiloidosi vanno ricercate con l'esecuzione di test genetici (geni TTR ed ApoAI) o dell'esecuzione della biopsia endomiocardica. I falsi positivi possono essere dovuti a fenomeni quali la ritenzione del radiofarmaco nelle cavità cardiache (fenomeno del "blood pool"), un recente infarto miocardico, la presenza di fratture costali che si sovrappongono all'aia cardiaca, la tossicità cardiaca da idrossiclorochina e la presenza di forme rare d'amiloidosi (AApoAI, AApoAII, A $\beta$ 2M).

La diagnosi biotipica è necessaria in tutti i casi in cui sia stata riscontrata una componente monoclonale nel sangue o nelle urine o nelle forme in cui questa sia assente ma il sospetto diagnostico sia elevato. La biopsia può essere diretta all'organo bersaglio (es. biopsia cardiaca, renale o del nervo periferico) o si può optare in alcuni contesti clinici per siti potenzialmente coinvolti ma più agevolmente accessibili come il grasso periombelicale, le ghiandole salivari minori o la cute. In particolare la **biopsia del grasso periombelicale** è in genere la prima scelta in quanto accessibile (es. mediante approcci poco invasivi come l'agoaspirazione) e sicura. Tuttavia questa risente di una scarsa sensibilità nell'amiloidosi da transtiretina (meno del 30% nella forma variant e meno del 15% nella forma wild-type) e di una sensibilità stimata intorno al 70% nella forma AL. La **biopsia di cute** e la **biopsia del nervo periferico** sono riservate ai soggetti con sospetta amiloidosi ATTR variant o in carriers di mutazioni TTR per la conferma della malattia. La biopsia di cute è preferita rispetto a quella del nervo periferico per il minor tasso di complicanze legate alla procedura e la maggiore sensibilità. La **biopsia renale** è limitata a quei casi in cui si sospetti una amiloidosi AL con coinvolgimento renale prevalente o esclusivo in cui la biopsia del grasso sia risultata essere negativa. La **biopsia del midollo osseo** fa invece parte del work-up

diagnostico dei pazienti con riscontro di componente monoclonale nel sangue e/o nelle urine per determinare la discrasia plasmacellulare all'origine della stessa. La **biopsia endomiocardica** è indicata nelle forme di amiloidosi con sospetto coinvolgimento cardiaco in cui sia stata riscontrata una componente monoclonale nel sangue e/o nelle urine ed in cui la biopsia del grasso periombelicale o delle ghiandole salivari sia risultata negativa o in cui la severità del caso (es. soggetti con valori di NT-proBNP significativamente elevati o severa disfunzione sisto-diastolica ventricolare sinistra o biventricolare) richieda una diagnosi precoce, riducendo in tal modo il ritardo diagnostico che l'esecuzione di biopsie alternative possono causare per via della loro insufficiente sensibilità. La biopsia endomiocardica è una procedura non scevra da potenziali complicanze severe (aritmie, disturbi della conduzione, danni valvolari, embolismo, perforazione cardiaca, morte), tuttavia l'incidenza di queste complicanze è molto bassa in centri ad alto volume. La biopsia ha quale struttura bersaglio il setto interventricolare e può essere praticata sia per via transvenosa (biopsia ventricolare destra) che per via transarteriosa (biopsia ventricolare sinistra). Tuttavia, data la maggiore accessibilità e la minore incidenza di complicanze, l'approccio transvenoso è quello preferito. I protocolli prevedono il prelievo di 3-5 campioni da inviare presso centri che possano valutare in primis la presenza della sostanza amiloide secondo le metodiche classiche (es. colorazione con Rosso Congo e Tioflavina con valutazione alla luce polarizzata) ed in seconda battuta la tipizzazione dell'amiloide con analisi immunoistochimica in microscopia ottica, analisi immunoistochimica in microscopia elettronica o spettrometria di massa. Attualmente manca in Regione Campania l'expertise per eseguire la tipizzazione della sostanza amiloide e questa richiede l'invio dei campioni bioptici presso Centri dotati di tale tecnologia ed expertise. L'analisi immunoistochimica in microscopia ottica è fra queste la metodica meno costosa, più facilmente accessibile e con i minori tempi per la lavorazione. Essa si basa sull'impiego di anticorpi diretti contro il precursore proteico delle fibrille (es. transtiretina, catene leggere kappa e lambda delle immunoglobuline) ma presenta una sensibilità di circa il 90% data dalla presenza di possibili falsi negativi (es. forme di transtiretina mutata in assenza di siti di legame utili, errori nella fissazione o nella manipolazione, eccessivo tempo trascorso fra la fissazione e l'arrivo in laboratorio). L'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica consente di definire la composizione dei depositi fibrillari di amiloide mediante anticorpi marcati (metodica immuno-gold) ed ha una sensibilità prossima al 100% quando il campione bioptico è fissato

in soluzione di Karnovsky. La spettrometria di massa non richiede l'impiego di anticorpi per identificare il precursore proteico responsabile della fibrillogenesi e consente la tipizzazione con elevata sensibilità e specificità attraverso l'analisi del tessuto intero o mediante microdissezione laser delle aree positive al Rosso Congo. In genere l'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica e l'analisi proteomica con spettrometria di massa sono riservate a quelle forme in cui la positività al Rosso Congo sia assente o l'immunoistochimica in microscopia ottica sia negativa ma persiste il forte sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca.

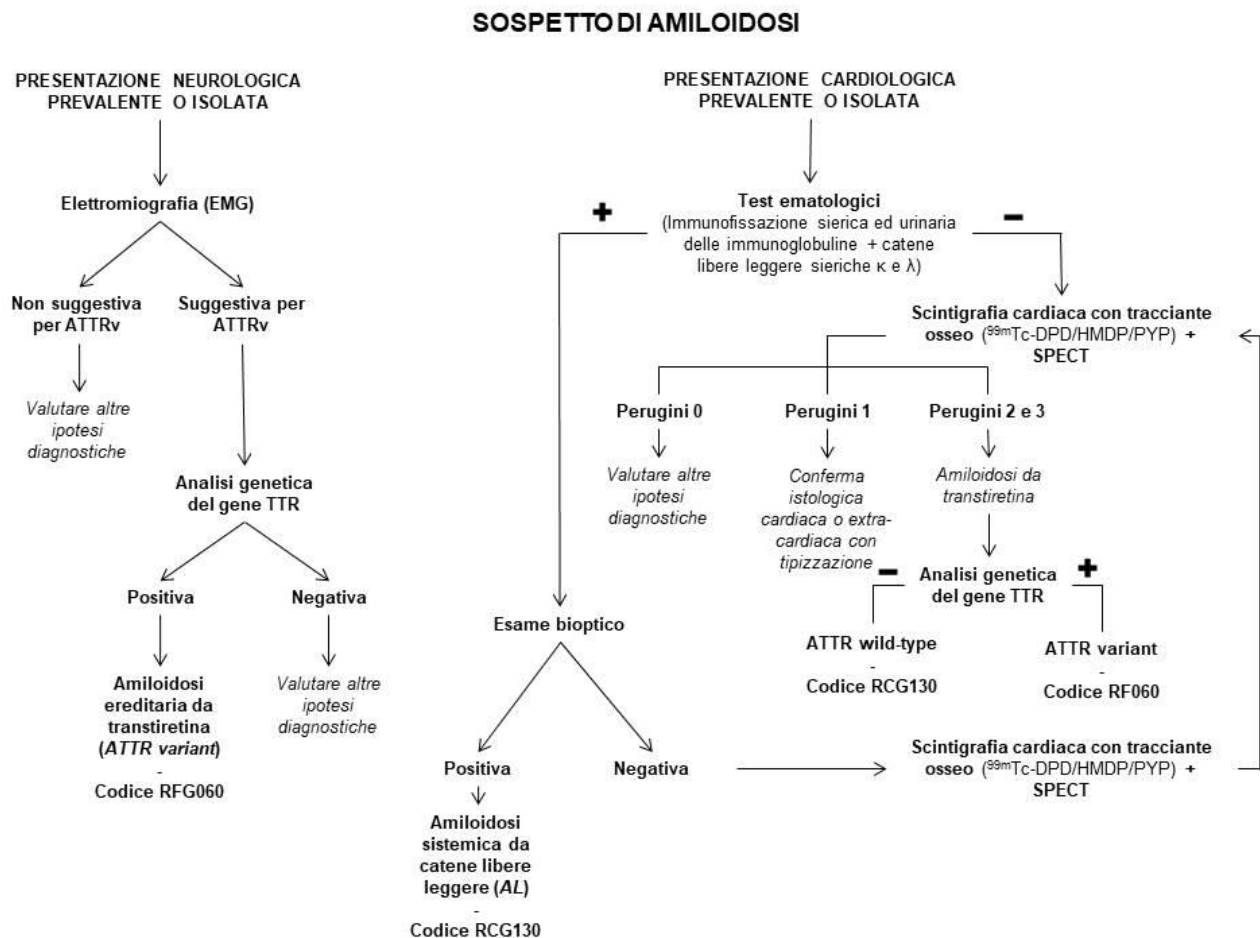
#### FASE DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA

Il completamento del work-up diagnostico con gli strumenti diagnostici su citati (ricerca della componente monoclonale e l'individuazione ed il grading della captazione cardiaca con la scintigrafia ossea) prevede una serie di possibili combinazioni che guidano il clinico al raggiungimento della diagnosi eziologica:

- Screening ematologico negativo associato ad assenza di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 0): la *diagnosi di amiloidosi cardiaca è improbabile*. Tuttavia, in presenza di forte sospetto diagnostico va considerata l'esecuzione della Risonanza Magnetica (RM) cardiaca con caratterizzazione tissutale al fine di individuare forme rare ma possibili di amiloidosi in cui la scintigrafia ossea possa essere assente. In tale setting la RM cardiaca può suggerire la presenza d'amiloidosi cardiaca per il riscontro di caratteristiche tipicamente associate all'espansione dell'interstizio causata dalla deposizione extracellulare di sostanza amiloide in sede miocardica [prolungamento del tempo T1 nativo al T1-mapping non contrastografico, incremento dei valori del volume extracellulare (ExtraCellular Volume, ECV) al T1-mapping post-contrastografico]. In tal caso va considerata l'esecuzione di test genetici per quelle forme d'amiloidosi prima citate in cui la captazione miocardica può essere assente (es. varianti atipiche nella forma ATTR variant, ApoAI). In questo caso sarà la biopsia endomiocardica a confermare e tipizzare la sostanza amiloide depositatasi. Una RM cardiaca non suggestiva, specie in presenza di normali livelli sierici dei biomarcatori cardiaci, esclude virtualmente la diagnosi senza la necessità di ricorrere alla biopsia endomiocardica. In questo setting la RM cardiaca può suggerire una causa alternativa che fenotipicamente può mimare l'amiloidosi cardiaca.

- Screening ematologico positivo associato ad assenza di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 0): *la diagnosi di amiloidosi AL è possibile ma non certa* in quanto la componente monoclonale potrebbe essere dovuta ad una gammapatia monoclonale associata ad una cardiomiopatia con fenotipo affine all'amiloidosi cardiaca. Sarà la biopsia endomiocardica e la successiva tipizzazione ad assicurare la diagnosi di certezza.
- Screening ematologico negativo associato a lieve captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 1): *la diagnosi di amiloidosi ATTR in forma precoce è possibile ma richiede una conferma istologica* con biopsia endomiocardica per la scarsa sensibilità dei siti biotici extracardiaci. In caso di positività, sarà la ricerca delle mutazioni del gene TTR a stabilire se la forma è variant (in caso positivo) o wild-type (in caso negativo).
- Screening ematologico positivo associato a lieve captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 1): *la diagnosi di amiloidosi richiede una conferma istologica* e la successiva tipizzazione del deposito di amiloide conferirà la diagnosi definitiva della forma d'amiloidosi fra forma AL ed ATTR.
- Screening ematologico negativo associato a captazione cardiaca almeno moderata alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 2-3): *la diagnosi di amiloidosi ATTR è certa* e sarà la ricerca di mutazioni del gene TTR con test genetico a stabilire se la forma è variant o wild-type.
- Screening ematologico positivo associato a captazione cardiaca almeno moderata alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 2-3): *la diagnosi di amiloidosi richiede una conferma istologica con tipizzazione per distinguere le forme AL da quelle ATTR.*

**Figura 1. Scenari di presentazione e flow chart diagnostica nel paziente con sospetto clinico di amiloidosi**



## FASE DELLA DEFINIZIONE PROGNOSTICA

La prognosi dei pazienti con forma AL dipende in parte dalle concentrazioni della proteina amiloidogenica circolante (sFLC, rapporto  $\kappa/\lambda$ , dFLC, proteina M sierica o urinaria) ma soprattutto dal grado di interessamento, ovvero dalla estensione del danno causato dai depositi di amiloide a carico degli organi coinvolti; da qui deriva la consapevolezza che sia il coinvolgimento cardiaco a conferire la prognosi peggiore. Per tale motivo il sistema di stadiazione Mayo 2004 modificata nel 2013 con l'introduzione di una particolare categoria a rischio particolarmente elevato (soggetti con severo coinvolgimento cardiaco in presenza di valori di NT-proBNP superiori a 8,500 ng/L) è in grado di predire la prognosi dei pazienti con forma AL più accuratamente rispetto al sistema di stadiazione Mayo proposto nel 2012. Ad oggi i sistemi di stadiazione validati per i pazienti affetti da amiloidosi AL e coinvolgimento cardiaco considerano le concentrazioni dei biomarkers di danno miocardico (NT-proBNP,

troponina cardiaca) e quelle delle catene leggere libere amiloidogene in termini di dFLC ovvero la differenza fra catene libere leggere amiloidogeniche, o coinvolte (involved, iFLC), e catene non amiloidogeniche, o non coinvolte (uninvolved, uFLC)] (Tabella 4).

**Tabella 4. Valori di normalità dei biomarcatori sulla base dei valori riportati nei sistemi di stadiazione elencati**

STADIO	VALORI DI RIFERIMENTO	HAZARD RATIO (HR)	SOPRAVVIVENZA (mediana-mesi)
<b>Classificazione Mayo 2004</b>			
I	Troponina cardiaca & NT-proBNP nella norma <sup>1</sup>	Riferimento	130
II	Troponina cardiaca o NT-proBNP elevati	2.3	54
III	Troponina cardiaca & NT-proBNP elevati	6.4	10
<b>Classificazione Mayo 2004 modificata</b>			
I	Troponina cardiaca & NT-proBNP nella norma <sup>1</sup>	Riferimento	130
II	Troponina cardiaca o NT-proBNP elevati	2,4	54
IIIa	Troponina cardiaca con NT-proBNP <8,500 ng/L	4.2	24
IIIb	Troponina cardiaca con NT-proBNP >8,500 ng/L	11.3	4
<b>Classificazione Mayo 2012</b>			
I	Troponina cardiaca, NT-proBNP & dFLC nella norma <sup>2</sup>	Riferimento	130
II	1 su 3 elevati	1.8	72
III	2 su 3 elevati	3.7	24
IV	3 su 3 elevati	7.1	6

<sup>1</sup> cTnT > 0.035 µg/L o cTnI > 0.1 µg/L o hsTnT > 54 pg/mL; NT-proBNP > 332 ng/L.

<sup>2</sup> cTnT > 0.025 µg/L o cTnI > 0.1 µg/L o hsTnT > 54 pg/mL; NT-proBNP > 1,800 ng/L; dFLC > 180 mg/L.



La prognosi dei pazienti con forma ATTR dipende prevalentemente dal grado di coinvolgimento miocardico e dall'entità della insufficienza renale. Il sistema di stadiazione attualmente impiegato in questo setting è rappresentato dal sistema sviluppato dal National Amyloidosis Centre (NAC) validato sia in pazienti con forma variant che wild-type. Questo sistema basa sui valori di NT-proBNP, direttamente proporzionali al burden d'infiltrazione miocardica, e sui valori del filtrato glomerulare stimato (Tabella 6).

**Tabella 5: Classificazione Gillmore per la stadiazione dei pazienti affetti da ATTR**

STADIO	VALORI DI RIFERIMENTO	HAZARD RATIO (HR)	SOPRAVVIVENZA (mediana-mesi)
<b>Classificazione secondo National Amyloidosis Center Staging System (2018)</b>			
<b>I</b>	NT-proBNP $\leq$ 3000 pg/mL + eGFR $\geq$ 45 ml/min	Riferimento	69.2
<b>II</b>	NT-proBNP $>$ 3000 pg/ml + eGFR $\geq$ 45 ml/min o NT-proBNP $\leq$ 3000 pg/ml + eGFR $<$ 45 ml/min	2.0	46.7
<b>III</b>	NT-proBNP $>$ 3000 pg/ml + eGFR $<$ 45 ml/min	3.8	24.1

La prognosi dei pazienti con forma ATTRv a prevalente coinvolgimento neurologico dipende dalla severità della polineuropatia (polineuropatia amiloide familiare) la cui stadiazione si basa sulla severità dei sintomi e l'entità della progressione della malattia (Tabella 6).

**Tabella 6. Stadiazione della polineuropatia amiloide familiare (FAP stage)**

SISTEMA DI STADIAZIONE SECONDO COUTINHO	
<b>Stadio 0</b>	Paziente asintomatico
<b>Stadio I</b>	Sintomi da neuropatia sensitivo-motoria e autonoma di grado lieve a carico degli arti inferiori in assenza di limitazioni motorie
<b>Stadio II</b>	Sintomi da neuropatia sensitivo-motoria e autonoma di grado lieve-moderato a carico degli arti inferiori, degli arti superiori e del tronco. La disabilità si manifesta soprattutto agli arti inferiori e il paziente necessita di supporti per camminare.

<b>Stadio III</b>	Sintomi neurologici disabilitanti che limitano il paziente alla sedia a rotelle o all'allettamento
-------------------	--

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, il Disease Manager provvederà a:
- inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione di malattia rara (codice RCG130 per l'amiloidosi da ATTRwt, AL ed altre forme sistemiche; codice RF060 per le forme d'amiloidosi ATTRv);
  - definire protocollo di terapia (come da allegato B);
  - contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico;
  - impostare il follow-up;
  - valutare i familiari, laddove ci sia un sospetto di cardiopatia familiare (codice R99).

#### FASE DEL FOLLOW-UP

Il follow-up può variare in base alla forma di Amiloidosi, alla severità della patologia, alle condizioni cliniche del paziente e alla presenza di comorbidità associate.

Il follow-up standard può essere sintetizzato come segue:

➤ *Amiloidosi AL*: la periodicità dei controlli viene valutata in maniera collegiale tra l'ematologo e il cardiologo coinvolti nella gestione del paziente. A seguito della diagnosi e con l'inizio della terapia, la valutazione cardiologica deve essere effettuata al tempo 0 e dopo ogni ciclo di chemioterapia al fine di monitorare la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro in considerazione della potenziale cardiotossicità dei farmaci utilizzati. La concomitante valutazione ematologica è fondamentale per la stadiazione iniziale della malattia e per la risposta ematologica alla terapia. Con l'inizio della remissione di malattia, è raccomandata una rivalutazione clinica e strumentale almeno ogni 6 mesi, prolungando gradualmente il timing del follow-up sulla base della stabilità del paziente. Nell'ambito degli esami ematochimici e strumentali sono indicati: l'immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline, la determinazione delle catene leggere libere sieriche ed urinarie, l'NT-proBNP, la troponina cardiaca, la funzionalità renale ed epatica, la proteinuria, i parametri della coagulazione, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e l'Holter ECG delle 24 ore.

**Tabella 7. Follow-up nel paziente con amiloidosi AL**

TIMING DEL FOLLOW-UP	INDAGINI DA PRATICARE
A ogni valutazione della risposta alla terapia in soggetti trattati o nei pazienti non trattati ad ogni controllo	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Esami di laboratorio: immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline, FLC, NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica, ALT/AST, fosfatasi alcalina, siero amiloide A, PCR, proteinuria delle 24 ore.</li> <li>✓ Ecocardiogramma</li> </ul>
Ad ogni incremento dei biomarcatori cardiaci indipendentemente se in terapia o meno	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ecocardiogramma</li> <li>✓ Holter ECG delle 24 ore</li> </ul>
Alla documentazione della remissione completa	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aspirato midollare</li> </ul>

- *Amiloidosi TTR*: la periodicità delle visite viene valutata in maniera collegiale tra il cardiologo ed il neurologo coinvolti nella gestione del paziente, variando dai 6 mesi in caso di stabilità clinica a controlli più ravvicinati nei pazienti instabili o nelle fasi più avanzate di malattia. Nelle forme a prevalente coinvolgimento cardiologico il follow-up è basato su esami strumentali come l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e l'Holter ECG delle 24 ore, oltre che su esami ematochimici comprensivi di troponina cardiaca ed NT-proBNP. Va inoltre programmata una rivalutazione neurologica ed oculistica annuale. Nelle forme a prevalente coinvolgimento neurologico, gli esami strumentali raccomandati sono l'elettroencefalografia dei 4 arti e la RMN encefalo ai fini di una appropriata stadiazione della neuropatia periferica e del coinvolgimento del sistema nervoso centrale (Tabella 8). Il timing del follow-up deve in ogni caso essere individualizzato in base alle esigenze di ogni singolo paziente. Lo screening ed il successivo follow-up dei carrier presintomatici nella forma ATTRv parte 10 anni prima del PADO (Predicted Age of Disease Onset), ovvero il tempo stimato dall'esordio della sintomatologia caratteristica per la specifica variante ereditata in famiglia. Tuttavia

una prima valutazione sia cardiologia che neurologica dei carrier di varianti patogeniche del gene TTR al momento della diagnosi ci sembra sensata al fine di riconoscere precocemente un eventuale coinvolgimento cardiaco e/o neurologico precoce che possa avviare il paziente al trattamento disease modifying.

**Tabella 8. Follow-up nel paziente con amiloidosi ATTR variant & ATTR wild-type**

TIMING DEL FOLLOW-UP	INDAGINI DA PRATICARE
Ad ogni controllo	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica</li> <li>✓ Elettrocardiogramma</li> <li>✓ Ecocardiogramma transtoracico (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto)</li> <li>✓ Test del cammino dei 6 minuti</li> <li>✓ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</li> <li>✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate (in caso di fenotipo neurologico prevalente o misto)</li> </ul>
Ogni 12 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Elettroencefalografia ai 4 arti &amp; RMN encefalo (in caso di fenotipo neurologico prevalente o misto)</li> <li>✓ Holter ECG delle 24 ore (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto)</li> <li>✓ Valutazione oculistica</li> <li>✓ Valutazione neurologica (sempre, indipendentemente dal fenotipo)</li> </ul>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Ogni 36 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Risonanza magnetica cardiaca con LGE e mapping</li> </ul>
Alla diagnosi nei carrier di varianti patogene del gene TTR	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica</li> <li>✓ Elettrocardiogramma</li> <li>✓ Ecocardiogramma transtoracico (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto)</li> <li>✓ Scintigrafia miocardica con tracciante ossea</li> <li>✓ RMN cardiaca con LGE e mapping (in caso di varianti a bassa sensibilità per la captazione cardiaca alla scintigrafia ossea)</li> <li>✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate</li> <li>✓ Valutazione elettroneuromiografica</li> <li>✓ Valutazione strumentale di disfunzione delle piccole fibre somatiche (QST, biopsia di cute) ed autonome (Risposta Simpatico-cutanea, Sudoscan, DST, biopsia di cute)</li> </ul>
Ogni 12 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PADO, Predicted Age of Disease Onset)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate</li> <li>✓ Valutazione elettroneuromiografica</li> <li>✓ Valutazione strumentale di disfunzione delle piccole fibre somatiche (QST, biopsia di cute) ed autonome (Risposta Simpatico-cutanea, Sudoscan, DST, biopsia di cute)</li> </ul>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica, ALT/AST</li> <li>✓ Elettrocardiogramma</li> <li>✓ Ecocardiogramma</li> <li>✓ Valutazione oculistica</li> </ul>
Ogni 24 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PAD, Predicted Age of Disease Onset)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Holter ECG delle 24 ore</li> </ul>
Ogni 36 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PAD, Predicted Age of Disease Onset)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Risonanza magnetica cardiaca con LGE e mapping</li> <li>✓ Scintigrafia cardiaca con tracciante osseo</li> </ul>

5. Il paziente recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

### **CRITERI DI ENTRATA: diagnosi confermata di Malattia**

Il paziente con amiloidosi viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna o esterna, dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team multidisciplinare che hanno un'attività diretta nella diagnosi e nella gestione sono:

- Cardiologo (in particolare esperto in Scompenso Cardiaco, Cardiomiopatie e Malattie Rare cardiovascolari);

- Neurologo (in particolare esperto in neuropatie ereditarie ed infiammatorie; esperto di indagini elettrofisiologiche);
- Ematologo (in particolare esperto in discrasie plasmacellulari; esperto in malattie mieloproliferative e linfoproliferative);
- Nefrologo;
- Pneumologo;
- Gastroenterologo;
- Geriatra;
- Internista
- Oculista;
- Nutrizionista;
- Otorinolaringoiatra;
- Genetista;
- Medico nucleare;
- Radiologo;
- Anatomo-patologo;
- Psicologo.

## **CRITERI DI USCITA**

In caso di mancata conferma della diagnosi di malattia di Amiloidosi, il paziente viene riaffidato alle cure del MMG.

**Tabella 9: manifestazioni cliniche di malattia**

### *1.1 Apparato cardiovascolare*

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<p><b><i>Manifestazioni cardiache</i></b></p> <p><b>Red Flags</b></p> <p>Cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico con possibile fisiologia restrittiva</p>	<p>L'amiloidosi cardiaca è stata per anni sospettata in presenza di un riscontro all'imaging di una cardiomiopatia restrittiva. Negli ultimi anni gli avanzamenti in termini di imaging cardiovascolare hanno determinato un cambio di paradigma: ad oggi più frequentemente il sospetto diagnostico sorge in presenza di una <i>cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico</i>, con o senza fisiologia restrittiva, in presenza di segni e sintomi specifici (<b>red flags</b>). Il punto fondamentale è che</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Anomalie ECG tipiche (bassi voltaggi, pattern pseudoinfartuale)	<p>tale aumento degli spessori parietali in corso di amiloidosi cardiaca non è dovuto a una fisiologica o patologica ipertrofia dei cardiomiociti quanto ad una espansione degli spazi extracellulari determinati dall'infiltrazione della sostanza amiloide (pseudo-ipertrofia) con conseguente aumento degli spessori parietali a discapito delle dimensioni cavitare. Il danno miocardico si manifesta con segni e sintomi di <i>scompenso cardiaco</i> con un fenotipo più frequentemente di tipo a frazione d'eiezione preservata (HFpEF) nelle fasi iniziali di malattia. Si stima ad oggi che circa il 12% delle forme di HFpEF e circa il 10% delle forme a frazione d'eiezione intermedia o ridotta (HFmrEF/HFrEF) sono riconducibili ad amiloidosi cardiaca, più frequentemente nella sua forma ATTR wild-type. Il coinvolgimento del miocardio può inoltre determinare tanto la comparsa di tachiaritmie, soprattutto la <i>fibrillazione atriale</i>, quanto di <i>anomalie della conduzione</i> (blocchi seno-atriali, atrio-ventricolari e blocchi di branca). Si stima infatti una prevalenza di circa il 2% nei soggetti al di sopra di 65 anni con storia d'impianto di pacemaker. Il coinvolgimento miocardico si estrinseca non solo con un fenotipo ben definito all'imaging cardiovascolare (e comune tanto alla forma AL quanto a quella ATTR) ma anche con pattern elettrocardiografici suggestivi che vanno dal <i>pattern pseudo-infartuale</i> (presenza di onde Q patologiche in almeno 2 derivazioni contigue nelle precordiali in assenza di patologia ischemica) alla presenza di <i>bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche in presenza di un significativo aumento della massa ventricolare</i> (pseudo-ipertrofia). Il coinvolgimento cardiaco in corso di amiloidosi non si limita al miocardio ventricolare sinistro ma può interessare potenzialmente qualsiasi struttura cardiovascolare (es. ventricolo destro, apparati valvolari, setto interatriale, pericardio con concomitante versamento pericardico). Recentemente è stata confermata l'elevata prevalenza d'amiloidosi ATTR wild-type in soggetti con <i>stenosi aortica</i>, specie in soggetti di sesso maschile in età avanzata e prevalentemente con fenotipo paradoxical low flow–low gradient. Si stima, in soggetti con stenosi aortica severa, candidati o meno a sostituzione valvolare aortica chirurgica o percutanea, una prevalenza intorno al 8%. Anche dal punto di vista biochimico il coinvolgimento e il danno miocardico si manifestano con un <i>incremento dei valori di troponina cardiaca I o</i></p>
Stenosi Aortica “Low Flow-Low Gradient” o paradoxical	
Scompenso a frazione di eiezione preservata	
Anomalie di conduzione	
<b>Diagnosi Differenziale</b>	
Cardiopatia ipertensiva	
Cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica	
Malattie da accumulo	
Stenosi valvolare aortica	



## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

	<p><i>T</i> (rilascio cronico di troponina in assenza di curva enzimatica caratteristica dell'ischemia miocardica acuta) e <i>dei peptidi natriuretici</i> (aumento dei valori fuori scala rispetto allo stato emodinamico del soggetto ma direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione miocardica). L'incremento dei valori dei peptidi natriuretici e della troponina cardiaca hanno una rilevanza non solo prognostica ma anche diagnostica, in quanto rappresentano delle red flags in presenza di un imaging cardiovascolare suggestivo e/o segni e sintomi di coinvolgimento cardiaco o extracardiaco d'amiloidosi.</p>
--	---

### 1.2 Sistema nervoso

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<p><b>Manifestazioni Neurologiche</b></p> <p><b>Red Flags</b></p> <p>Parestesie</p> <p>Dolore neuropatico</p> <p>Perdita della sensibilità termo-dolorifica</p> <p>Impotenza</p> <p>Ipotensione ortostatica</p> <p>Incontinenza urinaria</p> <p>Disturbi gastrointestinali (alvo alterno)</p> <p>Disturbo progressivo della deambulazione</p> <p><b>Diagnosi Differenziale</b></p>	<p>L'amiloidosi, soprattutto ATTR (variant &gt; wild-type) ma anche AL, può coinvolgere il sistema nervoso periferico con un andamento progressivo. I segni e i sintomi di neuropatia periferica sensitivo-motoria assonale (<i>parestesia, dolore neuropatico, perdita della sensibilità termica e dolorifica alle estremità di mani e piedi, disturbo progressivo della deambulazione</i>) e di disautonomia (<i>impotenza, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, alvo alterno, perdita di peso, sazietà precoce, anomalie della sudorazione, etc.</i>) sono in genere quelli più comuni e precoci. L'interessamento leptomeningeo è più raro ma potenzialmente ha manifestazioni più gravi (<i>cefalea, episodi simil-ictali, epilessia, atassia, spasticità, emorragia cerebrale, demenza</i>).</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Neuropatie sensitivo motorie di diversa origine	
Neuropatie da compressione	

### 1.3 Sistema muscolo-tendineo

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b><i>Manifestazioni teno-sinoviali</i></b>	Il coinvolgimento delle strutture teno-sinoviali è presente più frequentemente nella forma ATTR (wild-type > variant) ma può presentarsi in una popolazione non trascurabile di soggetti con forma AL. Il coinvolgimento dei tendini e delle guaine tendinee del canale del carpo è comune nella forma ATTR (variant e wild-type) e si manifesta con la <i>sindrome del tunnel carpale</i> , secondaria alla compressione ab estrinseco del nervo mediano. Soprattutto quando bilaterale, la sindrome del tunnel carpale rappresenta una importante red flag che può precedere l'interessamento di altri organi anche di una decade. L'interessamento dei legamenti gialli causa invece una progressiva riduzione del calibro del canale vertebrale con concomitante compressione del midollo spinale e dei nervi spinali. Tale <i>stenosi del canale vertebrale</i> si caratterizza con sintomi neurologici quali la claudicatio neurogena, l'iporeflessia, le ipoestesie e le parestesie specie agli arti inferiori. L'interessamento delle guaine tendinee del bicipite brachiale posso determinare la <i>rottura del capo lungo del bicipite</i> , spesso bilaterale, recentemente dimostrato in pazienti con amiloidosi ATTR, specie wild-type. Gli esiti di <i>protesi di spalla e di anca</i> , specie se bilaterali, sono ulteriori potenziali red flags cliniche specie in soggetti anziani.
<b>Red Flags</b>	
Sindrome del tunnel carpale	
Stenosi del canale lombare	
Rottura del capo lungo del bicipite	
<b>Diagnosi Differenziale</b>	
Malattie professionali	
Malattie degenerative	

### 1.4 Apparato genito-urinario

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b><i>Manifestazioni nefrologiche</i></b>	Il coinvolgimento renale in corso d'amiloidosi è più frequente nella forma AL e meno in quella ATTR ed AA. Ciò è dovuto alla rapida rimozione delle catene leggere sieriche attraverso i processi di filtrazione renale (filtrazione glomerulare, riassorbimento a livello mesangiale o tubulare prossimale) che rendono tali strutture fra i siti preferenziali per la deposizione delle catene leggere e conseguentemente delle fibrille di amiloide. Morfologicamente la
<b>Red Flags</b>	
Insufficienza renale	
Proteinuria	

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

<p>Sindrome nefrosica</p> <p>Sindrome nefritica</p> <p><b>Diagnosi Differenziale</b></p> <p>Glomerulonefrite membrano proliferativa</p> <p>Glomerulonefrite da deposito di catene leggere</p> <p>Sindrome nefrosica di altra natura</p> <p>Proteinuria con o senza insufficienza renale</p>	<p>nefropatia amiloide si caratterizza per il riscontro di una glomerulosclerosi nodulare, ispessimenti focali irregolari delle pareti vascolari e la presenza di densi depositi non fibrillari sulla membrana glomerulare e/o tubulare alla microscopia elettronica. Dal punto di vista clinico essa si manifesta con <i>insufficienza renale, proteinuria, sindrome nefrosica, sindrome nefritica</i> e più raramente <i>acidosi tubulare renale</i>.</p>
---	---

### 1.5 Apparato gastro-intestinale

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<p><b>Manifestazioni gastrointestinali</b></p> <p><b>Red Flags</b></p> <p>Nausea</p> <p>Alvo alterno</p> <p>Dispepsia</p> <p>Perdita di peso</p> <p><b>Diagnosi differenziale</b></p> <p>Malattie infiammatorie croniche intestinali</p>	<p>La deposizione di fibrille insolubili a livelli delle mucose e degli strati sottomucosi del tratto gastrointestinale, specie nella forma AL ma anche in quella ATTR (variant &gt; wild-type), determina processi di malassorbimento e di dismotilità, acuiti dalla concomitante e frequente disautonomia: <i>nausea, vomito, costipazione, diarrea, alvo alterno, dispepsia, malassorbimento, perdita di peso</i>. Una ulteriore conseguenza, non infrequente è rappresentata dalle <i>emorragie digestive</i>, con manifestazioni cliniche variabili in relazione alla entità del danno e alla localizzazione dei depositi di amiloide AL, che possono verificarsi potenzialmente lungo l'intero tubo digerente (melena, rettorragia, stitlicidio ematico cronico) Il coinvolgimento epatico e quello splenico sono possibili e determinano spesso organomegalia (<i>epatomegalia, splenomegalia</i>) con relativo danno d'organo (<i>aumento della fosfatasi alcalina, anomalie della coagulazione, insufficienza epatica nelle fasi avanzate</i>).</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Malattia organica gastrointestinale	
Cirrosi epatica virale e autoimmune	

### 1.6 Sistema oculare

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b><i>Manifestazioni oculari</i></b>	Il coinvolgimento oculare è più frequente nella forma ATTR, sia variant che wild-type. Tutte le strutture oculari, comprese quelle muscolari, possono essere potenzialmente colpite. I principali segni e sintomi sono rappresentati da: <i>glaucoma, cataratta, opacità del vitreo, opacità corneale, diplopia, ptosi, etc.</i>
<b>Red Flags</b>	
Glaucoma	
Cataratta	
Opacità del vitreo	
Opacità corneale	

### 1.7 Tessuti molli

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b><i>Manifestazioni cutanee e linguali</i></b>	I tessuti molli sono maggiormente colpiti nella forma AL nella quale fibrille di amiloide e catene leggere amiloidogeniche possono depositarsi in maniera ubiquitaria dando origine a segni e sintomi il più delle volte aspecifici. Esistono, tuttavia localizzazioni particolari che, al contrario, si associano a manifestazioni cliniche ben definite, come la <i>porpora</i> (specie periorbitaria) nelle localizzazioni cutanee o la <i>macroglossia</i> che, a fronte di una bassa sensibilità, presentano una elevata specificità tanto da essere ormai comunemente considerate patognomiche della malattia.
<u>Red Flags</u>	
Porpora	
Macroglossia	

### 1.8 Sistema ematopoietico

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b><i>Manifestazioni ematologiche</i></b>	La discrasia plasmacellulare non è una manifestazione di malattia quanto piuttosto il meccanismo fisiopatologico alla base dell'amiloidosi AL. Essa si manifesta, come noto, con la presenza di una componente monoclonale M sierica o urinaria (documentata mediante elettroforesi, immunofissazione e dosaggio delle catene leggere libere delle immunoglobuline) che rappresenta il
<b>Red Flags</b>	
Componente monoclonale M	

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Anomalie della coagulazione	precursore proteico delle fibrille di amiloide. Di fatto, le manifestazioni di carattere ematologico sono rare e la più frequente, ad eccezione dei casi associati a Mieloma Multiplo, è rappresentata dalle <i>anomalie della coagulazione</i> (prolungamento del tempo di protrombina, deficit dei fattori V, VII e XII), potenzialmente acuite dall'eventuale coinvolgimento epatico.
-----------------------------	--

### 1.9 Apparato respiratorio

MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRESENTAZIONE CLINICA
<b>Manifestazioni respiratorie</b>	L' <i>amiloidosi polmonare nodulare</i> è la forma più frequente e rappresenta una forma localizzata ed asintomatica diagnosticata quale reperto incidentale all'imaging del torace (Radiografia o tomografia computerizzata del torace). Essa è più frequentemente associata alla forma AL, mentre forme AA ed ATTR wild-type sono episodiche. Recentemente questa forma è stata associata anche ai processi linfoproliferativi sottostanti, quali i linfomi MALT.
<b>Red Flags</b>	L' <i>amiloidosi alveolare-settale diffusa</i> , o parenchimale, si caratterizza per la presenza di depositi di amiloide (soprattutto composta da catene $\lambda$ ) a livello dei setti e delle pareti dei vasi alveolari. Nella maggior parte dei casi rappresenta una manifestazione di una forma sistemica, ma sono stati riportati anche casi di forme isolate. Il suo riscontro autoptico in pazienti con amiloidosi (AL, ATTR ed AA) è piuttosto comune. Al contrario il riscontro ante-mortem è raro in quanto queste forme sono generalmente asintomatiche e solo forme estreme di deposizione interstiziale sono in grado di alterare i processi degli scambi gassosi a livello alveolare. L' <i>amiloidosi diffusa</i> è una manifestazione della deposizione di catene leggere (soprattutto catene $\kappa$ ) a livello alveolare nel corso di discrasie plasmacellulari. Essa consiste in una forma più aggressiva, morfologicamente indistinguibile da quella alveolare-settale diffusa che però, a differenza di questa, è negativa al Rosso Congo e non dimostra materiale fibrillare alla microscopia elettronica (deposizione di catene leggere in assenza di sostanza amiloide). Seppur raramente, inoltre, il coinvolgimento vascolare polmonare in corso d'amiloidosi è in grado di determinare <i>ipertensione polmonare di tipo 1</i> . L' <i>amiloidosi tracheobronchiale</i> è una forma localizzata di amiloidosi AL che si presenta in forma di placche sottomucose
Tosse	
Emottisi	
Atelettasia distale	
Polmoniti ricorrenti	

	multifocali. Le manifestazioni cliniche sono variabili, a seconda della localizzazione e dell'entità dei depositi, e i segni e sintomi sono determinati dall'ostruzione delle alte vie aeree: dispnea, tosse, emottisi, atelettasia distale, polmonite ricorrente, etc.
--	---

## 5. PERCORSO TERAPEUTICO

Le finalità della terapia farmacologica per l'amiloidosi ATTR ed AL includono:

1. Inibire la formazione delle fibrille di amiloide al fine di bloccare la produzione delle proteine precursori delle fibrille d'amiloide;
2. Stabilizzare le proteine precursori evitando la loro dissociazione e successiva aggregazioni in fibrille;
3. Favorire il riassorbimento delle fibrille già depositate stimolando i meccanismi di clearance tissutale;
4. Gestire i sintomi correlati migliorando la qualità di vita attraverso il trattamento delle complicanze (es. scompenso cardiaco, neuropatia);
5. Ritardare la progressione della malattia, preservando la funzionalità degli organi colpiti.

## TERAPIA DI SUPPORTO

### a) TERAPIA DI SUPPORTO CARDIOLOGICO

Il trattamento di supporto dell'amiloidosi cardiaca si basa sul controllo dei segni e sintomi di scompenso con la terapia diuretica. Altri farmaci impiegati nella terapia dello scompenso a frazione d'eiezione ridotta non sono impiegati routinariamente, specie in soggetti con ipotensione ortostatica nei quali questi possono essere relativamente controindicati. Tuttavia, in alcuni pazienti senza ipotensione ortostatica e con frazione d'eiezione ridotta (FE < 40%), l'impiego di basse dosi di beta-bloccanti, specie in presenza di aritmie ipercinetiche e storia di sindrome coronarica cronica ed in assenza di fisiologia restrittiva, può essere considerata. I farmaci anti-mineralcorticoidi possono essere prescritti in pazienti con amiloidosi cardiaca a scompenso cardiaco indipendentemente da fenotipo (HFrEF, HFpEF) grazie a recenti evidenze che dimostrano l'ottimo profilo di tollerabilità e di efficacia.

Farmaci relativamente controindicati nei pazienti con amiloidosi cardiaca sono la digitale e i calcio-antagonisti non diidropiridinici per la loro peculiare affinità di legame con le fibrille d'amiloide e il conseguente rischio di tossicità da sovradosaggio ed ipersensibilità. La controindicazione a farmaci antiaritmici ad azione inotropica negativa, in aggiunta a quanto affermato prima per la digitale e i calcio-antagonisti, limita nelle tachiaritmie l'impiego degli antiaritmici al propafenone in quelle sopraventricolari e all'amiodarone per quelle ventricolari. I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ed amiloidosi cardiaca andrebbero sottoposti a trattamenti antitrombotico con anticoagulanti orali diretti (DOAC), sempre tenendo conto il rischio emorragico e il rischio di cadute derivante dalla fragilità.

### b) TERAPIA DI SUPPORTO NEFROLOGICA

Qualora la pressione arteriosa lo consenta, l'impiego di ACE-inibitori o di sartani può consentire di ridurre la progressione. L'insufficienza renale cronica richiede una terapia conservativa classica (dieta ipoproteica, impiego di chelanti del fosforo, agenti stimolanti dell'eritropoiesi, etc.). Qualora l'insufficienza renale sia avanzata la terapia dialitica sostitutiva si rende necessaria. Nella sindrome nefrosica la restrizione idrica e l'impiego di diuretici dell'ansa restano le pietre angolari della terapia.

### c) TERAPIA DI SUPPORTO NEUROLOGICA

La sintomatologia algica, disestetica e parestetica legata alla polineuropatia sensitiva richiede l'impiego di farmaci antinevralgici (pregabalin, gabapentin, carbamazepina).

### TERAPIA DI SUPPORTO GASTRO-INTESTINALE E NUTRIZIONALE

Nausea e vomito sono fra i sintomi più comuni d'interessamento gastro-intestinale in corso d'amiloidosi. Essi possono essere trattati con l'impiego di metoclopramide. L'integrazione proteica e calorica è fondamentale per trattare gli stati di calo ponderale, così come la supplementazione multivitaminica si rende necessaria per i fenomeni di malassorbimento che si vengono a determinare. La nutrizione artificiale o parentale si rende necessaria qualora il calo ponderale non sia responsiva all'integrazione proteico-calorica.

Per le specifiche della terapia delle diverse forme di amiloidosi si rimanda all'Allegato B (PROTOCOLLO DI TERAPIA)

## **6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA**

Il paziente affetto da Amiloidosi può presentare diversi tipi di quadri clinici di emergenza/urgenza che richiedono un approccio interventistico. Questi possono essere classificati come segue:

- Emergenze/urgenze legate a scompenso cardiaco
- Emergenze aritmiche
- Emergenze/urgenze che richiedono un intervento emodinamico

### Emergenze/urgenze legate a scompenso cardiaco

La riacutizzazione dello scompenso cardiaco rappresenta l'urgenza più frequente tra i pazienti affetti da Amiloidosi ed è determinata dalla congestione cardiaca e polmonare che comporta difficoltà respiratorie e accumulo di liquidi a livello toracico e periferico. Il quadro clinico, infatti, è dominato dal peggioramento della dispnea, dalla comparsa di dispnea parossistica notturna, dall'evidenza di edemi declivi, ascite, versamento pleurico e dall'aumento del peso corporeo. La diagnosi clinica è confermata da segni ecocardiografici legati all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, all'aumento della pressione sistolica in ventricolo destro e alla dilatazione della vena cava inferiore. Il trattamento si basa sull'aumento della posologia dei diuretici o sulla somministrazione di diuretico per via endovenosa. Nei casi più severi è necessario il ricovero ospedaliero per la somministrazione di diuretici per via endovenosa ad alte dosi e/o di farmaci ad azione inotropica.

### Emergenze aritmiche

I pazienti con Amiloidosi possono presentare emergenze aritmiche, che in alcuni casi possono sovrapporsi al quadro clinico principale (es. aritmie secondarie a coronaropatia) ed in altri casi possono essere conseguenza della patologia infiltrativa. La sostanza amiloide accumulata, infatti, rappresenta un trigger per tachiaritmie e bradiaritmie. La maggior parte delle emergenze aritmiche riguardano le tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione atriale ad alta frequenza, flutter atriale) e le bradiaritmie; meno frequenti sono le tachiaritmie



ventricolari (extrasistolia ventricolare complessa, tachicardia ventricolare sostenuta e non sostenuta).

Il quadro clinico varia a seconda dell'aritmia e della gravità della stessa: le tachiaritmie sopraventricolari si manifestano con palpitazioni e capogiro, le tachiaritmie ventricolari complesse e le bradiaritmie possono manifestarsi con vertigini, lipotimia, sincope e/o arresto cardiaco.

Il trattamento delle tachiaritmie è generalmente farmacologico (infusione endovenosa di farmaci antiaritmici), talvolta tuttavia le forme ventricolari più complesse possono richiedere anche la rianimazione cardiopolmonare e successivamente l'impianto di un defibrillatore. Le bradiaritmie possono richiedere l'impianto in urgenza di un pacemaker temporaneo e successivamente di un device permanente.

#### Emergenze che richiedono intervento emodinamico

Le principali emergenze che richiedono intervento emodinamico nei pazienti affetti da Amiloidosi sono la presenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative e la stenosi valvolare aortica severa.

La coronaropatia è associata alla presenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia). Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di angina da sforzo e può associarsi alla comparsa di alterazioni elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche di tipo ischemico. La diagnosi differenziale va posta con l'angina microvascolare, legata alle anomalie del microcircolo presenti in pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, in assenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative. Le indagini strumentali funzionali possono risultare alterate proprio dalla compromissione della microcircolazione, per cui nei casi a basso rischio è indicata l'esecuzione di una angio-TC coronarica, mentre nei casi ad alto rischio viene posta indicazione ad angiografia coronarica. Il trattamento consiste nella disostruzione della coronaria stenotica con angioplastica ed eventuale impianto di stent. Laddove questa opzione fosse insufficiente a garantire una rivascolarizzazione adeguata resta l'opzione chirurgica o il trattamento medico a seconda della valutazione fra rischio e beneficio dei vari approcci, valutati se possibile in Heart Team.

La prevalenza dell'Amiloidosi TTR nella popolazione affetta da stenosi aortica moderata/severa è di circa il 15%, con maggiore prevalenza della forma paradoxical low

flow-low gradient. L'infiltrazione della valvola da parte delle fibrille di amiloide sembra essere la causa principale della più rapida progressione nel tempo della valvulopatia. Il quadro clinico è legato alla presenza di angina da sforzo, dal peggioramento della dispnea da sforzo e dalla sincope da sforzo. La diagnosi è ecocardiografica ed il trattamento si basa sull'impianto di protesi valvolare biologica per via percutanea (TAVI), in quanto l'intervento chirurgico è gravato da maggiori complicanze dovute all'età avanzata dei pazienti e alle comorbidità.

Il paziente affetto da Amiloidosi richiede generalmente il trattamento dell'emergenza/urgenza cardiologica presso i centri di riferimento per tale patologia (vedi allegato 2). L'emergenza/urgenza cardiologica di tipo interventistico (emodinamico/elettrofisiologico), e l'emergenza non cardiologica (es. insufficienza renale acuta che richiede trattamento dialitico), può essere gestita nell'ambito della rete dei Centri di riferimento principali e Centri di prossimità di emergenza.

## **7. TELEMEDICINA**

Con la Delibera del 12 gennaio 202 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano". Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per l'Amiloidosi (RCG 130; RFG 060), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

## 8. TRANSIZIONE

La quasi totalità delle forme di amiloidosi esordiscono in età adulta o nell'anziano. Per questo tipo di patologia, non è prevista una transizione specifica da una gestione pediatrica a realtà dell'adulto.

## 9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

1. *Fase 1* – Prima valutazione presso medico di Medicina Generale o specialista (cardiologo, ematologo, neurologo, nefrologo o altro specialista) o pronto soccorso: % di pazienti con sospetto di Amiloidosi per cui si richiedano esami di Primo livello (Visita Cardiologica, ECG, Ecocardiogramma)
2. *Fase 2* – Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati ai centri di riferimento regionali per l'Amiloidosi.
3. *Fase 3* – Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di Amiloidosi con al denominatore numero totale pazienti sospettati al momento degli esami di primo livello.
4. *Fase 4* – Presa in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow-up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

## 10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico di medicina generale. Il codice di esenzione (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR (Disease Manager) referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Lo stesso codice di esenzione potrà essere utilizzato dal Disease Manager per allargare lo screening ai familiari.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

## 11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

- a) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
- b) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- c) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo, ematologo, neurologo);
- d) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo, ematologo, neurologo); formazione e aggiornamento del personale;
- e) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista) per sottovalutazione delle condizioni cliniche;
- f) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

## 12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA

Prof. G. Limongelli, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;  
Dott. G. Palmiero, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;  
Dott.ssa F. Verrillo, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;  
Dott. G. Cerciello, UOSD Servizio Immunoematologia e Trasfusione, AO San Pio;  
Prof. F. Manganelli, DAI Testa Collo - UOC di Neurologia e Centro per epilessia, AOU Federico II;  
Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia, AORN dei Colli.

**Centro Di Coordinamento Malattie Rare:** Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De

Stasio, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Francesca Marzullo.

**Tavolo Tecnico Malattie Rare:**

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

**Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:**

Avv. Antonio Postiglione

**204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria**

**Dirigente:** Michele Valentino Chiara

**204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria**

**Dirigente:** Francesco Bencivenga

**204 02 00 - Settore Assistenza territoriale**

**Dirigente:** Pietro Buono

**204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile**

**Dirigente:** Pietro Buono (ad interim)

**204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria**

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

**Dirigente:** Sara Fusco

### **204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera**

**Dirigente:** Anna Maria Ferriero

### **204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi**

**Dirigente:** Moira Pardo

### **204 04 00 - Settore Accredimento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato**

**Dirigente:** Ugo Trama

### **204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA**

**Dirigente:** Francesca Futura Bernardi

### **204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale**

**Dirigente:** Gaetano Patrone

## **13. GRUPPO DI VALIDAZIONE DEL PDTA**

**Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere:** AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AOU Federico II, Napoli; AO San Pio, Benevento; AORN dei Colli, Napoli; AOU Vanvitelli, Napoli; ASL Salerno, Salerno; AO Moscati, Avellino.

**Referenti malattie rare aziende ospedaliere:** Dott.ssa Antonella Maisto, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Prof. Nicola Brunetti Pierri, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Giuseppe Cerciello, referente AO San Pio, Benevento; Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Veronica Diana, referenti AORN dei Colli, Napoli, Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AORN Moscati di Avellino; Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Vanvitelli.

**Referenti ASL malattie rare:** Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

#### **Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – SISTEMA CIRCOLATORIO**

Coordinatore: Prof. G. Limongelli - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Prof. Paolo Calabro', Dott. Michele D'alto, Prof.Ssa Maria Giovanna Russo, Dott. Ciro Mauro, Prof.Ssa Maria Angela Losi, Dott. Giangiacomo Di Nardo, Dott.Ssa Lucia Soriente, Prof. Massimo Triggiani

#### **Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – NEUROLOGICO**

Coordinatore: Dott. A. Varone - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Dott. Pietro Pisano, Dott.Ssa Maria Carmela Addonizio, Dott.Ssa Stefania Miniello, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott. Francesco Habetswallner, Prof. Giuseppe De Michele, Prof. Fiore Manganelli, Dott. Antonio Varone, Prof.Ssa Francesca Trojsi, Prof. Paolo Barone, Prof. Giangennaro Coppola

#### **Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – EMATOLOGICO**

Coordinatore: Prof. M. Triggiani - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Dott. Roberto Vallone, Dott. Ferdinando Frigeri, Dott. Beniamino Casale, Dott. F. Ferrara, Prof. Giovanni Di Minno, Dott. Giuseppe Menna, Dott.Ssa Maria Giovanna Ferrara, Prof. Silverio Perrotta, Prof. Carmine Selleri

**Associazioni:** fAMY Onlus, ACMRC

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Dorbala S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis - Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, July 2021.
2. Dorbala S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis-Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, July 2021.
3. Garcia-Pavia P et al. Elliott Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, 2021.
4. Rapezzi C et al, Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* (2015)
5. Joury A et al. Cardiac Amyloidosis: Presentations, Diagnostic Work-up and Collaborative Approach for Comprehensive Clinical Management. *Curr Probl Cardiol*, October 2021
6. Ruberg FL et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, June 2019
7. Palladini G et al. Management of AL amyloidosis in 2020. *The American Society of Hematology*, december 2020
8. Damy T et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *European Journal of Heart Failure* (2021)
9. Luigetti M et al. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2020.
10. Porcari A, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per i pazienti con amiloidosi cardiaca – Documento di consenso SIC/ANMCO. A cura della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC) [Diagnostic-therapeutic care pathways for patients with cardiac amyloidosis



- SIC/ANMCO Consensus document. Edited by the Italian Cardiac Amyloidosis Network (RIAC)]. G Ital Cardiol (Rome). 2024 Dec;25(12):900-920.

11. Hamza Hassan, et al. Transplantation and Cellular Therapy. Volume 28, Issue 11, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.08.007>.)

12. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood. 2004 Apr 15;103(8):2936-8. doi: 10.1182/blood-2003-08-2788. Epub 2003 Dec 18. PMID: 15070667.

13. Kastiris E. et al. Ash: Annual Meeting and Exposition. Oral and Poster Abstracts: 1979 Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. Saturday, December 7, 2024.

## 15. SITOGRAFIA

CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:

- <http://www.malattierarecampania.it>
- <https://www.ospedaldeicolli.it/malattie-rare-campania/>

REGIONE CAMPANIA:

- <https://www.regione.campania.it>

AIFA:

- <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

PUBMED:

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

MINISTERO DELLA SALUTE:

- <https://www.salute.gov.it>

**ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE(PDR) - CENTRI CERTIFICATORI**

<b>AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type)</b> <b>CODICE RCG130</b>	
<b>PRESIDIO DELLA RETE (PDR)</b>	<b>UNITÀ</b>
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	UOC Cardiomiologia e Genetica Medica
AORN DEI COLLI - MONALDI, NAPOLI*  <i>ERN GUARDHEART</i>	UOSD Malattie rare cardiologiche  UOC Fisiopatologia e riabilitazione respiratoria
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI**  <i>ERN EUROBLOODNET</i>	UOC Cardiologia, emodinamica e UTIC  UOC Ematologia  UOC Geriatria e fibrosi cistica dell'adulto
A.S.L. SALERNO - P.O. A. TORTORA	UOC Ematologia
AO SAN PIO - BENEVENTO	UOSD di Ematologia
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI	Cardioracico vascolare – Cinica

**PD TA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA**

D'ARAGONA, SALERNO	Cardiologica  Oncoematologico - Ematologia
AORN SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	UOC Cardiologia e UTIC  UOC Ematologia e Trapianto Emopoietico
<b>AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant)</b>  <b>CODICE RFG060</b>	
<b>PRESIDIO DELLA RETE (PDR)</b>	<b>UNITÀ</b>
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	UOC Neurologia 2
AORN DEI COLLI - CTO, NAPOLI	UOC Neurologia Unità Stroke
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	UOC Neurologia e centro per l'epilessia
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Scienze mediche - Neurologia

\* L'AORN dei Colli (Ospedale Monaldi) è Centro di eccellenza nell'ambito del nuovo piano nazionale/regionale malattie rare, come parte dell'ERN GUARDHEART (Centro di riferimento europeo per malattie genetiche e rare). Come tale, coordina le attività della rete di ATTR WILD TYPE e forme courier.

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

\*\* La Federico II è centro di eccellenza per le malattie del sangue, come parte di EUROBLOODNET, e come tale coordina le attività della rete sulle amiloidosi AL.

Di seguito viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

[www.malattierarecamapania.it](http://www.malattierarecamapania.it)

[www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania](http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania)

## ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato a ottobre 2025)

### TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI DA TTR WILD TYPE IN PAZIENTI ADULTI

Terapia	Posologia	Note
Tafamidis (61 mg capsule molli)	<u>Dose raccomandata:</u> 61 mg/die per via orale.	Per pazienti affetti da cardiomiopatia in classe NYHA I e II.  La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.  Classe di rimborsabilità: H

### TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI DA TTR VARIANT IN PAZIENTI ADULTI

Terapia	Posologia	Note
Tafamidis (61 mg capsule molli)	<u>Dose raccomandata:</u> 61 mg/die per via orale.	Per pazienti affetti da cardiomiopatia in classe NYHA I e II.  Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con prevalente espressione cardiomiopatica e polineuropatia iniziale (stadio FAP 1).  La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.  Classe di rimborsabilità: H
Tafamidis (20 mg capsule molli)	<u>Dose raccomandata:</u> 20 mg/die per via orale.	Per pazienti con polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica.

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

		<p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p>
Patisiran	<p><u>Dose raccomandata:</u> 300 microgrammi/kg ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.</p>	<p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con polineuropatia di stadio FAP 1 o 2 in cui il fenotipo neurologico prevale su quello cardiologico.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H Somministrazione intraospedaliera.</p>
Vutrisiran	<p><u>Dose raccomandata:</u> 25 mg ogni 3 mesi mediante iniezione sottocutanea.</p>	<p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con polineuropatia di stadio FAP 1 o 2 in cui il fenotipo neurologico prevale su quello cardiologico.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p>
Inoserten	<p><u>Dose raccomandata:</u> 284 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.</p>	<p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p>

**TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI  
CANDIDABILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CSE**

TRATTAMENTO PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI	
Criteri di eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (CSE) in prima linea	
Età e Performance Status: età ≤ 70 anni ed ECOG Performance Score ≤ 2	
Funzione cardiaca: Classe NYHA I/II, Frazione di Eiezione > 40% e TnT < 0,06 ng/mL (hs-TnT < 75 ng/mL)	
Funzione renale ed epatica: CrCl ≥ 30 ml/min e bilirubina diretta <2 mg/dL	
Pressione arteriosa sistolica: PA sistolica > 90 mmHg (cautela nei pazienti con PA sistolica < 100 mmHg)	
Note: pazienti selezionati non eleggibili a trapianto a diagnosi, possono diventare eleggibili in corso di trattamento, in caso di risposta organo, oppure dopo trapianto d'organo. Si raccomanda rivalutazione dell'eleggibilità trapiantologica dopo 4-6 cicli di trattamento.	

Pazienti eleggibili a trapianto autologo di CSE (Stadio I-IIIa sec. criteri Mayo 2004 modificati)		
Terapia di induzione		
Terapia	Posologia	Note
<b>Schema Dara-CyBorD</b> (combinazione di daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone)	<p><u>Ciclo 28 giorni:</u></p> <p><b>Daratumumab:</b>                      Settimane dalla 1 alla 8: 1.800 mg/settimana.                      Settimane dalla 9 alla 24: 1.800 mg ogni 2 settimane.                      Per via sottocutanea.</p> <p><u>Nei giorni 1, 8, 15 e 22 per 6 cicli:</u></p> <p><b>Bortezomib:</b>                      1,3 mg/m<sup>2</sup>. Per via sottocutanea.</p> <p><b>Ciclofosfamide:</b>                      300 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea; dose massima 500 mg. Per via orale o endovenosa.</p>	<p>Trattamento di scelta.</p> <p>Completare 4-6 cicli prima di procedere al trapianto. In ogni caso, per accedere al trapianto autologo di CSE il paziente deve conseguire una risposta parziale (PR) ematologica entro due cicli e una <i>very good partial remission</i> (VGPR) entro quattro cicli.</p> <p>In pazienti eleggibili a trapianto senza coesistenza di mieloma multiplo, in caso di CR ematologica il consolidamento con trapianto autologo è opzionale.</p> <p>La prescrizione del medicinale daratumumab è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio</p>



## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

	<p><b>Desametasone:</b> 40 mg. 20 mg per pazienti di età &gt;70 anni o indice di massa corporea [IMC] &lt;18,5 o affetti da ipervolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea. Nei giorni di somministrazione di daratumumab, 20 mg della dose di desametasone sono somministrati come medicinale pre-iniezione e la parte restante viene somministrata il giorno successivo alla somministrazione. Per via orale o endovenosa.</p>	<p>AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p>
<b>Terapia di mobilizzazione</b>		
Filgrastim	<p><u>Dose raccomandata:</u> 1 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 5-7 giorni consecutivi come <i>single agent</i>.</p> <p>0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die) dopo chemioterapia mielosoppressiva dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale.</p> <p>Per via sottocutanea.</p>	<p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Classe di rimborsabilità: A-PHT.</p>
<b>Terapia di condizionamento</b>		
Melphalan	<p>200 mg/m<sup>2</sup> in singola somministrazione. Può essere necessaria la riduzione del dosaggio a 140 mg/m<sup>2</sup> in alcune categorie di pazienti (es. pazienti con clearance della creatinina &lt; 40 mL/min).</p> <p>Per via endovenosa.</p>	<p>Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Terapia di condizionamento prima del trapianto autologo di CSE.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p> <p>Se è necessaria la riduzione del dosaggio a 140 mg/mq, nei pazienti senza coesistenza di mieloma multiplo, il trapianto può essere omesso anche in <i>very good partial remission</i> (VGPR) ematologica per profilo rischio/beneficio sfavorevole.</p>

**TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI  
NON CANDIDABILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CSE**

Terapia	Posologia	Note
<b>Pazienti senza significativo coinvolgimento cardiaco (Stadio I-IIIa sec. criteri Eur. Mayo modificati)</b>		
<b>Schema Dara-CyBorD</b> (combinazione di daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone)	<p><u>Ciclo 28 giorni:</u></p> <p><b>Daratumumab:</b>            Settimane dalla 1 alla 8: 1.800 mg/settimana.            Settimane dalla 9 alla 24: 1.800 mg ogni 2 settimane            Dalla settimana 25 fino a progressione della malattia: 1.800 mg ogni 4 settimane.            Per via sottocutanea.  <u>Massimo 24 cicli.</u></p> <p><u>Nei giorni 1, 8, 15 e 22 per 6 cicli:</u></p> <p><b>Bortezomib:</b>            1,3 mg/m<sup>2</sup>. Per via sottocutanea.</p> <p><b>Ciclofosfamide:</b>            300 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea; dose massima 500 mg. Per via orale o endovenosa.</p> <p><b>Desametasone:</b>            40 mg.            20 mg per pazienti di età &gt;70 anni o indice di massa corporea [IMC] &lt;18,5 o affetti da ipervolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea.            Nei giorni di somministrazione di daratumumab, 20 mg della dose di desametasone sono somministrati come medicinale pre-iniezione e la parte restante viene somministrata il giorno successivo alla somministrazione.            Per via endovenosa od orale.</p>	<p>Trattamento di scelta.</p> <p>La prescrizione del medicinale daratumumab è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Target della terapia: PR entro due cicli e VGPR entro 6 cicli.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

<b>Schema M/Dex</b> (melphalan desametasone)	<p>e</p> <p><u>Ciclo 28 giorni</u> (fino a 9 cicli, proseguibili fino a 12 in base alla risposta e tollerabilità):</p> <p><b>Melphalan</b></p> <p>0,22 mg/kg/die nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p>È indicato uno stretto monitoraggio per rischio di mielosoppressione.</p> <p><b>Desametasone</b></p> <p>40 mg nei giorni 1–4. Per via orale.</p>	<p>Indicata in pazienti non candidabili o intolleranti a regimi contenenti bortezomib e daratumumab.</p> <p>Terapia somministrata interamente per via orale, adatta a pazienti non in grado di accedere settimanalmente in day hospital.</p> <p>Melphalan: Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p>
<b>Schema BMDex</b> (bortezomib, melphalan desametasone)	<p>e</p> <p><u>Ciclo di 28 giorni:</u></p> <p><b>Melphalan</b></p> <p>0,22 mg/kg/die nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p><b>Desametasone</b></p> <p>40 mg nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p><b>Bortezomib</b></p> <p>Cicli 1 e 2 (<u>Ciclo di 28 giorni</u>): 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC nei giorni 1, 4, 8 e 11.</p> <p>Cicli 3-8 (<u>Ciclo di 35 giorni</u>): 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC nei giorni 1, 8, 15 e 22.</p> <p>Per via sottocutanea.</p> <p>La durata è in genere di 6 cicli, estendibili fino a 8 se ben tollerati e con risposta in corso.</p>	<p>Indicata in pazienti non candidabili o intolleranti a regimi contenenti daratumumab.</p> <p>Da considerare in presenza della traslocazione cromosomica t (11;14) che riduce l'efficacia degli altri trattamenti chemioterapici comprendenti bortezomib.</p> <p>Melphalan: Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Bortezomib Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo in prima linea dell'amiloidosi". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p>
<b>Pazienti con malattia cardiaca avanzata (Stadio IIIb sec. criteri Eur. Mayo modificati e Concentrazione NT-proBNP &gt; 8500 ng/l)</b>		
<b>Schema CyBorD a dosi modificate</b> (combinazione ciclofosfamide, bortezomib desametasone)	<p>di</p> <p>e</p> <p><u>Ciclo di 35 giorni:</u></p> <p><b>Bortezomib</b></p> <p>0,7–1,0 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8, 15, 22. Per via sottocutanea.</p> <p><b>Desametasone</b></p> <p>20 mg nei giorni 1, 8, 15, 22.</p>	<p>Bortezomib Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo in prima linea dell'amiloidosi". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Necessario il monitoraggio ravvicinato di parametri cardiaci (NT-proBNP,</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

	<p>Nei pazienti &gt;70 anni o fragili, possibile ulteriore riduzione a 10 mg/dose. Per via orale.</p> <p>Le dosi di bortezomib e desametasone vanno adattate ulteriormente in caso di instabilità emodinamica.</p> <p><b>Ciclofosfamide</b></p> <p>300 mg/m<sup>2</sup>. Massimo 500 mg nei giorni 1, 8, 15, 22. Per via orale.</p>	<p>troponina, segni di congestione) ad ogni ciclo.</p> <p>In pazienti che dopo due cicli raggiungono almeno <i>una very good partial remission</i> (VGPR) si raccomanda di continuare il trattamento, se tollerato, per altri 6-8 cicli al fine di raggiungere la risposta ematologica più profonda possibile e consolidarla.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p>
--	---	---

**TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI AL IN PAZIENTI ADULTI REFRATTARI O RECIDIVI**  
**AL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA**

La refrattarietà si definisce come un mancato raggiungimento di PR ematologica entro due cicli e di VGPR ematologica entro 6 cicli.

La scelta del regime terapeutico di seconda linea, se il paziente non è refrattario, dovrebbe preferibilmente basarsi sugli stessi farmaci indicati in prima linea quando consentito o in alternativa, se il paziente risulta eleggibile e non l'ha già praticato, sul trapianto autologo di CSE. Nella scelta dei farmaci, bisogna tener conto delle caratteristiche di fragilità del paziente, in modo da scegliere il trattamento che il paziente più probabilmente potrà tollerare nel tempo, della profondità e durata della risposta ematologica iniziale (se presente) e dallo stadio di malattia.

Terapia	Posologia	Note
<b>Schema Len/Dex</b> (combinazione di lenalidomide con desametasone)	<p><u>Ciclo di 28 giorni:</u></p> <p><b>Lenalidomide</b></p> <p>25 mg/die giorni 1-21. Per via orale.</p> <p>In caso di mancata evidenza di risposta ematologica dopo 3 cicli come <i>single agent</i> aggiungere desametasone.</p> <p><b>Desametasone</b></p> <p>20-40 mg settimana. Per via orale.</p> <p>In caso di mancata evidenza di risposta ematologica (o d'organo) dopo 3 cicli come <i>single agent</i> aggiungere desametasone.</p>	<p>Lenalidomide:                      Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo nell'amiloidosi in pazienti già trattati con melphalan e bortezomib". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>La prescrizione del medicinale lenalidomide è subordinata alla compilazione del Registro web multifarmaco semplificato AIFA.</p> <p>Lenalidomide può causare peggioramento transitorio della funzione cardiaca e renale per edema o ritenzione idrica, è pertanto necessario effettuare un monitoraggio stretto per la comparsa di questi eventi.</p> <p>Eseguire monitoraggio della tossicità ematologica con emocromo ad ogni ciclo.</p> <p>Possibile sindrome da "flare" nei primi cicli, con aumento transitorio di NT-proBNP.</p>

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

<b>Schema Pom/Dex</b> (combinazione di pomalidomide con desametasone)	Ciclo 28 giorni:  <b>Pomalidomide</b> <u>Dose raccomandata:</u> 4 mg/die nei giorni da 1 a 21. Per via orale.  <b>Desametasone</b> <u>Dose raccomandata:</u> 40 mg/die nei giorni 1, 8, 15 e 22. Per via orale.	Trattamento di pazienti adulti sottoposti a precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib che non abbiano determinato una risposta ematologica completa o parziale molto buona (definita come dFLC <40 mg/L nei soggetti con dFLC basale >50 mg/L o come dFLC <10 mg/L nei soggetti con dFLC basale tra 20 e 50 mg/L).  Uso secondo L. 648/96.  La prescrizione del medicinale pomalidomide è subordinata alla compilazione del Registro web multifarmaco semplificato AIFA.
--	---	---

### TERAPIA DI SUPPORTO IN PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI

Terapia	Indicazioni e Posologia	Note
<b>Terapia di supporto cardiologico</b>		
Terapia diuretica (furosemide, torasemide, acetazolamide, metolazone, clortalidone, idroclorotiazide, eplerenone, amiloride, furosemide/triamterene)	Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	Per il controllo dei segni e sintomi di scompenso cardiaco (es. edema).
Beta-bloccanti	Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale	Indicati in pazienti senza ipotensione ortostatica e con frazione d'eiezione ridotta (FE < 40%), in presenza di aritmie ipercinetiche e storia di sindrome coronarica cronica ed in assenza di fisiologia restrittiva.
Anti-mineralcorticoidi (spironolattone, eplerenone, canrenone)	Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	In pazienti con amiloidosi cardiaca e scompenso cardiaco indipendentemente dal fenotipo (HFrEF, HFpEF).
Propafenone	Prevenzione di tachiaritmie sopraventricolari.	

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

	Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.	
Amiodarone (comprese 200 mg)	Tachiaritmie ventricolari.  <u>Dose consigliata:</u> Trattamento iniziale: 600 mg/die. Mantenimento: 100-400 mg/ die. Per via orale.	
Anticoagulanti orali diretti (apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran)	Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	In pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.  Utilizzo secondo indicazioni riportate in nota AIFA 97.
<b>Terapia di supporto nefrologica</b>		
ACE-inibitori o di sartani	Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	
Farmaci per insufficienza renale cronica (sevelamer, carbonato di lantanio, epoetina alfa, darbepoetina alfa)	Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	
Diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide)	Sindrome nefrosica.  Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale.	
<b>Terapia di supporto neurologica</b>		
Carbamazepina	Dolore neuropatico  <u>Dose iniziale:</u> 100-200 mg uid o bid. <u>Dose di mantenimento:</u> 400–800 mg/die divisi in 2–3 somministrazioni (massimo 1.200 mg/die).  Per via orale.	Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche. Prescrizione specialistica: neurologo, terapeuta del dolore.  È obbligatorio il monitoraggio della funzionalità epatica e l'emocromo per rischio di epatotossicità e discrasie ematiche. Cautela in pazienti anziani o con politerapia per rischio di interazioni farmacologiche.
Gabapentin	Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.	Per pazienti con polineuropatia.
Pregabalin	Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.	Per pazienti con polineuropatia.
<b>Terapia di supporto gastro-intestinale e nutrizionale</b>		

## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Metoclopramide (soluzione iniettabile)	Trattamento sintomatico di nausea e vomito.  <u>Dose raccomandata:</u> 10 mg/die (massimo 30 mg/die). Per via endovenosa, intramuscolare o orale.	L'uso è riservato a pazienti con sintomatologia non altrimenti controllabile.
Protocollo domiciliare di nutrizione artificiale	Può essere indicata l'integrazione nutrizionale nell'ambito di un protocollo di nutrizione domiciliare personalizzato.	

## PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO

### Prescrizione SSR

La terapia farmacologica con medicinali in classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta MMG.

### Distribuzione territoriale

Per i farmaci classificati A-PHT, il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente o presso le Farmacie Convenzionate per i farmaci per i quali è prevista la "Distribuzione per conto", dopo il primo ciclo erogato dal centro prescrittore. Per i farmaci classificati in classe di rimborsabilità H, il PDR procede altresì alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente, dopo il primo ciclo erogato dal centro prescrittore.

Per i farmaci destinati alla somministrazione orale e prescritti ai sensi della legge 648/96 dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

La supplementazione nutrizionale sarà a carico SSR secondo le condizioni riportate in DGRC n. 236 del 16 febbraio 2005.

### Terapia Ospedaliera

La prescrizione e la somministrazione dei farmaci ad uso intraospedaliero avviene presso il Presidio di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci secondo L.648/96, dopo



## PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR.

### **Segnalazione delle sospette reazioni avverse**

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.