



Corso ANMCO di Formazione a Distanza

AMILOIDOSI & FABRY

1° Parte

Piano Formativo 2020-2021

6 luglio 2020 - 30 aprile 2021

RAZIONALE

L'ipertrofia Ventricolare Sinistra, benchè rappresenti un riscontro diagnostico frequente, è la risultante di diverse espressioni fenotipiche che, oltre a manifestarsi con quadri morfologici differenti, si associano ad evoluzioni cliniche e prognostiche diverse e spesso sfavorevoli come lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa. Appare quindi necessario impostare percorsi quanto più appropriati ed individualizzati, in modo da definire il corretto inquadramento diagnostico, clinico-eziologico e gestionale integrando al meglio le competenze cliniche multidisciplinari, le tecniche di imaging, le informazioni derivanti dalla genetica e dai biomarkers.

Una delle diverse malattie che esprimono una ipertrofia del ventricolo sinistro è l'amiloidosi, malattia sistemica a coinvolgimento multiorgano che richiede spesso una gestione multidisciplinare. Il coinvolgimento del tessuto cardiaco è legato al patologico processo di deposizione di proteine amiloidi nello spazio extracellulare del miocardio ed è un fattore determinante per la prognosi e le eventuali opzioni terapeutiche. Se ne conoscono 3 tipologie, la forma acquisita AL (da discrasia plasmacellulare), la forma da transtiretina mutata (ATTR-m, ereditaria) e la forma senile (ATTR-wt). Le 3 forme di amiloidosi sono spesso distinguibili non solo grazie alle indagini di laboratorio ma anche con test di imaging (ad esempio la scintigrafia con marcatori ossei), che permette di riconoscere la malattia anche in setting clinici inaspettati (pazienti con stenosi aortica, pazienti sottoposti a scintigrafia per sospette patologie non cardiache). L'analisi genetica nella forma mutata dimostra inoltre una buona correlazione con il fenotipo espresso (neurologico, il fenotipo prevalente, o cardiaco).

Sfortunatamente, a causa del mancato sospetto da parte di molti clinici, questa malattia rimane spesso non diagnosticata. Quando invece viene riconosciuta, spesso la diagnosi è tardiva, con un processo già in stadio avanzato e prognosi generalmente sfavorevole. Quindi, il riconoscimento precoce dell'amiloidosi cardiaca è indispensabile per arrestare il processo patologico prima che si verifichino cambiamenti irreversibili.



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 1° Parte

I risultati recenti sul trattamento di questa complessa patologia disegnano nuovi scenari e aprono nuove interessanti prospettive terapeutiche. Nel processo diagnostico di un paziente con sospetta cardiomiopatia ipertrofica, il nostro compito fondamentale è quello di porre la massima attenzione alla possibilità che il paziente sia affetto da una malattia fenotipicamente simile (fenocopia) ma patogeneticamente molto diversa (M.di Danon, M.di Pompe, amiloidosi, emocromatosi, Anderson-Fabry, ecc).

La malattia di Anderson–Fabry, è causata da accumulo lisosomiale dovuto alla carenza geneticamente determinata dell'enzima alfa-galattosidasi A, prodotto dal gene GLA che essendo legato al cromosoma X si esprime prevalentemente nei pazienti di sesso maschile. Questo porta all'accumulo di glicosfingolipidi, in particolare globotriaosilceramide (Gb3), nei tessuti viscerali e nell'endotelio vascolare di tutto l'organismo, con danni a livello renale, cutaneo, oculare, del sistema nervoso centrale e cardiaco (generalmente tardivo), tali da compromettere qualità e aspettativa di vita. I sintomi sono diversi e multiorgano ma spesso non specifici, rendendo piuttosto difficile la diagnosi, che può arrivare in età adulta, anche con grande ritardo. La diagnosi di laboratorio (attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi, generalmente sufficiente nei maschi, o genetica, generalmente necessaria nelle femmine) sono dirimenti.

L'obiettivo di questa FAD ANMCO è di approfondire i recenti progressi nella diagnosi e nei percorsi gestionali dell'amiloidosi cardiaca e della malattia di Anderson–Fabry e di discutere le potenziali opzioni terapeutiche future.



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 1° Parte

PROGRAMMA

MODULO I

EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E CLINICA DELLA IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA E DELL'AMILOIDOSI

- **SLIDE:**

Epidemiologia, eziologia e clinica della ipertrofia ventricolare Sinistra e dell'amiloidosi

- **ARTICOLO SCIENTIFICO:**

Marian AJ, Braunwald E. **Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy.** Circ Res 2017; 121: 749-770. (Open Access)

- **APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:**

Borlaug BA. **Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases.** Eur Heart J. 2013; 34: 1393-5.

González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. **Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction.** Eur Heart J. 2015; 36: 2585-94.

González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, Salas C, Cinelli M, Cobo-Marcos M, Lorenzini M, Lara-Pezzi E, Foffi S, Alonso-Pulpon L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. **Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths.** Eur Heart J. 2017; 38: 1895-1904.

Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, Guellich A, Rappeneau S, Gueffet JP, Logeart D, Planté-Bordeneuve V, Bouvaist H, Huttin O, Mulak G, Dubois-Randé JL, Goossens M, Canoui-Poitaine F, Buxbaum JN. **Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness.** Eur Heart J. 2016; 37: 1826-34.

- **RELATORI:**

Angelo Giuseppe Caponetti (Bologna), Matteo Castrichini (Trieste), Andrea Di Lenarda (Trieste), Agnese Milandri (Bentivoglio), Aldo Stefano Porcari (Trieste)



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 1° Parte

MODULO II

EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E CLINICA DELLA IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA E DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY

- **SLIDE:**

Epidemiologia, eziologia e clinica della ipertrofia ventricolare sinistra e della malattia di Anderson-Fabry

- **ARTICOLI SCIENTIFICI:**

Favalli V, Disabella E, Molinaro M, Tagliani M, Scarabotto A, Serio A, Grasso M, Narula N, Giorgianni C, Caspani C, Concardi M, Agozzino M, Giordano C, Smirnova A, Kodama T, Giuliani L, Antoniazzi E, Borroni RG, Vassallo C, Mangione F, Scelsi L, Ghio S, Pellegrini C, Zedde M, Fancellu L, Sechi G, Ganau A, Piga S, Colucci A, Concolino D, Di Mascio MT, Toni D, Diomedi M, Rapezzi C, Biagini E, Marini M, Rasura M, Melis M, Nucera A, Guidetti D, Mancuso M, Scoditti U, Cassini P, Narula J, Tavazzi L, Arbustini E. **Genetic Screening of Anderson-Fabry Disease in Proband Referral From Multispecialty Clinics.** J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 1037-50. (Open Access)

Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. **Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders.** JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 2485-2506. (Open Access)

- **APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:**

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. **Prevalence of lysosomal storage disorders.** JAMA 1999; 281: 249-54.

- **RELATORI:**

Angelo Giuseppe Caponetti (Bologna), Matteo Castrichini (Trieste), Andrea Di Lenarda (Trieste), Agnese Milandri (Bentivoglio), Aldo Stefano Porcari (Trieste)



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 1° Parte

MODULO III

L'IMAGING DELLA IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA NELL'AMILOIDOSI: DALL'ECO ALLA RISONANZA

- **SLIDE:**

L'imaging della ipertrofia ventricolare sinistra e nell'amiloidosi: dall'Eco alla Risonanza

- **ARTICOLI SCIENTIFICI:**

Pereira NL, Grogan M, Dec GW. **Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series.** J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1130-1148. (Open Access)

Pereira NL, Grogan M, Dec GW. **Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series.** J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 1149-1166. (Open Access)

Imran S Syed ¹, James F Glockner, Dali Feng, Philip A Araoz, Matthew W Martinez, William D Edwards, Morie A Gertz, Angela Dispenzieri, Jae K Oh, Diego Bellavia, A Jamil Tajik, Martha Grogan. **Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis.** JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3: 155-64. (Open Access)

- **APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:**

Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. **Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.** Eur Heart J. 2013; 34: 1448-58.

Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. **Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective.** Eur Heart J. 2013; 34: 520-8.

Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, Gagliardi C, Milandri A, Rapezzi C, Falk RH. **Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis.** Circulation. 2014; 129: 1840-9.

- **RELATORI:**

Angelo Giuseppe Caponetti (Bologna), Matteo Castrichini (Trieste), Andrea Di Lenarda (Trieste), Agnese Milandri (Bentivoglio), Aldo Stefano Porcari (Trieste)



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 1° Parte

MODULO IV

ITER DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **SLIDE:**

Iter diagnostico e diagnosi differenziale

- **ARTICOLO SCIENTIFICO:**

Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. **Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis.** *Circulation*. 2016; 133: 2404-2412. (Open Access)

Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, Namdar M, Weidemann F. **Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis.** *Eur Heart J*. 2013; 34: 802-8. (Open Access)

- **APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:**

Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. **Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis.** *JAMA* 2017; 318: 962-963.

- **RELATORI:**

Angelo Giuseppe Caponetti (Bologna), Matteo Castrichini (Trieste), Andrea Di Lenarda (Trieste), Agnese Milandri (Bentivoglio), Aldo Stefano Porcari (Trieste)

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

