



Corso ANMCO di Formazione a Distanza

AMILOIDOSI & FABRY

2° 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 - 2° 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 - 2° Parte

PROGRAMMA

MODULO I

IL RUOLO DELLA GENETICA, DEGLI ESAMI DI LABORATORIO E DEI BIOMARCATORI NELL'AMILOIDOSI

- SLIDE:

Il ruolo della genetica, degli esami di laboratorio e dei biomarcatori nell'amiloidosi

- ARTICOLI SCIENTIFICI:

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

Kumar S, Kumar S, Dispenzieri A, et al. **Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements.** *J Clin Oncol.* 2012; 30: 989-95. (Open Access)

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. **A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis.** *Eur Heart J* 2018; 39: 2799–2806. (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.

- RELATORI:

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



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 2° Parte

MODULO II

LE INDAGINI DI LABORATORIO E L'INDAGINE GENETICA NELLA MALATTIA DI FABRY

- SLIDE:

Le indagini di laboratorio e l'indagine genetica nella malattia di Fabry

- ARTICOLO SCIENTIFICO:

Mignani R, Pieroni M, Pisani A, Spada M, Battaglia Y, Verrecchia E, Mangeri M, Feriozzi S, Tanini I, De Danieli G, Pieruzzi F. **New insights from the application of the FABry STabilization indEX in a large population of Fabry cases.** Clin Kidney J. 2018; 12: 65-70. (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.

- RELATORI:

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



MODULO III
IL CONTRIBUTO DELL'IMAGING

- SLIDE:

Il contributo dell'Imaging nella malattia di Fabry

- ARTICOLI SCIENTIFICI:

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)

Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. **Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI).** J Cardiovasc Magn Reson 2017; 19: 75. (Open Access)

- APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:

Militaru S, Gingham C, Popescu BA, Saftoiu A, Linhart A, Jurcut R. **Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018; 19: 1313-1322.

Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, Lobascio I, Murphy E, Lachmann RH, Mehta A, Edwards NC, Ramaswami U, Steeds RP, Hughes D, Moon JC. **Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease.** JACC Cardiovasc Imaging. 2019; 12: 1673-1683.

- RELATORI:

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



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 2° Parte

MODULO IV

LE NUOVE FRONTIERE DELLA TERAPIA DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

- SLIDE:

Le nuove frontiere della terapia dell'amiloidosi cardiaca

- ARTICOLO SCIENTIFICO:

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. **Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.** N Engl J Med. 2018; 379: 1007-1016. (Open Access)

- APPROFONDIMENTI BIBLIOGRAFICI SU AMILOIDOSI & FABRY:

Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. **Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review.** J Am Coll Cardiol. 2019; 73: 2872-2891.

- RELATORI:

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



CORSO ANMCO FAD

AMILOIDOSI & FABRY - 2° Parte

MODULO V

LE NUOVE FRONTIERE DELLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI FABRY

- SLIDE:

Le nuove frontiere della terapia della malattia di Fabry

- ARTICOLI SCIENTIFICI:

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Namdar M, Nowak A, Oliveira JP, Pieroni M, Viana-Baptista M, Wanner C, Spada M. **The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts.** Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454. (Open Access)

Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, Augusto JB, Knott KD, Captur G, Treibel TA, Ramaswami U, Tchan M, Geberhiwot T, Steeds RP, Hughes DA, Moon JC. **Myocardial Storage, Inflammation, and Cardiac Phenotype in Fabry Disease After One Year of Enzyme Replacement Therapy.** Circ Cardiovasc Imaging. 2019; 12: e009430. (Open Access)

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. **Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document.** Orphanet J Rare Dis. 2015; 10:36. (Open Access)

- RELATORI:

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

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

