

## **Registro Nazionale per l'Amiloidosi Familiare da Transtiretina (TTR-FAP): Rete collaborativa multicentrica per la definizione della storia naturale, degli standard di cura, del carico e dei bisogni dei pazienti**

La TTR-FAP è una malattia presente in tutto il mondo, che in Europa ha una diffusione endemica ad alta prevalenza nel Nord del Portogallo e nel Nord della Svezia ed in misura minore nell'isola di Maiorca e nell'Isola di Cipro. Sono conosciute circa 100 mutazioni differenti, con oltre il 70% dei pazienti con la variante Val30Met.

Alcuni dati preliminari indicano che l'Italia ha una distribuzione geografica peculiare della malattia con meno di un quarto dei pazienti portatori della mutazione Met30 e focolai endemici di altre mutazioni soprattutto nel Sud Italia (Figura 1). L'unico studio epidemiologico Italiano è stato effettuato recentemente in Sicilia dai ricercatori dell'Università di Messina (Mazzeo et al. 2015). La variante Val30Met è risultata assente, mentre sono stati individuati tre foci endemici per le mutazioni Glu89Gln, Phe64Leu e Thr49Ala con una prevalenza totale di 8,8 casi per milione di abitanti. Le tre varianti hanno differenze significative per quanto riguarda l'età di esordio (Figura 2), i primi sintomi, la prevalente compromissione (neuropatia periferica, disautonomia o cardiopatia), l'aspettativa di vita e la causa della morte.

L'unico trattamento disponibile fino ad alcuni anni fa era il trapianto di fegato che dà i migliori risultati nella variante Met30, nelle forme con esordio precoce e con breve durata di malattia. Nel 2011 è stato approvato in Europa il Tafamidis, uno stabilizzante della transtiretina che blocca il processo di formazione dell'amiloide. Inoltre sono in corso di sperimentazione di fase 3 due nuovi farmaci che utilizzano la tecnologia anti-senso o che interferiscono con l'RNA messaggero.

I centri clinici Italiani che hanno condotto uno studio longitudinale per tre anni sugli effetti del Tafamidis (Cortese et al. 2016) hanno costituito una rete e presentato alla Fondazione Telethon il progetto di un Registro Nazionale di malattia (<http://www.registronmd.it>) con l'obiettivo di raccogliere informazioni sulla epidemiologia, il decorso di malattia, le variazioni nel corso di un anno di varie misure di outcome motorie e cardiologiche, sulle correlazioni genotipo-fenotipo, il carico psicosociale e il supporto professionale ricevuto. Il progetto è stato finanziato (GUP15010) ed è coordinato da Giuseppe Vita (Messina); la rete è costituita da Giampaolo Merlini (Pavia), Claudio Rapezzi (Bologna), Davide Pareyson (Milano), Marina Grandis (Genova), Mario Sabatelli (Roma), Gian Maria Fabrizi (Verona), Lucio Santoro (Napoli), Alessandro Mauro (Piancavallo). Ne fa parte anche la psichiatra Lorenza Magliano (Napoli) che ha il compito di coordinare la parte sul carico psicosociale dei pazienti e dei caregivers. Allo studio parteciperà anche fAMY, l'Associazione Italiana Amiloidosi Familiare.

Il progetto del Registro Italiano per la TTR-FAP è anche una occasione per sensibilizzare i neurologi sulla diagnosi di questa malattia, che avviene ancora con un ritardo medio di 4 anni dall'esordio dei sintomi. L'attuale disponibilità di terapie farmacologiche rende doverosa una particolare attenzione, anche in assenza di storia familiare positiva. Le *red flags*, cioè i sintomi e/o segni che devono far sospettare la TTR-FAP, sono: una neuropatia periferica prevalentemente assonale con decorso rapido, atassia sensitiva, disturbi disautonomici come ipotensione ortostatica, impotenza, diarrea e/o stipsi, e l'associazione di cardiopatia. L'errore diagnostico più frequente è rappresentato dalla CIDP a causa del possibile riscontro di un rallentamento della velocità di conduzione e di un aumento delle proteine nel liquor. Inoltre, poiché in alcune varianti l'età di esordio è tardiva, la concomitante presenza di un diabete può essere fuorviante.

Il Registro Italiano ha l'obiettivo ambizioso di raccogliere tutti i pazienti presenti sul territorio nazionale. A questo scopo, i neurologi, non appartenenti ai centri sopramenzionati, che seguono

pazienti con TTR-FAP o che sospettano la malattia, sono invitati a prendere contatto con il responsabile del centro più vicino o direttamente con il responsabile del progetto prof. Giuseppe Vita ( [giuseppe.vita@unime.it](mailto:giuseppe.vita@unime.it) ).

Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, Minutoli F, Stancanelli C, Gentile L, Baldari S, Carerj S, Toscano A, Vita G. *Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): A single-center experience in Sicily, an Italian endemic area. J Neuromuscul Dis. 2015;2:S39-48.*

Cortese A, Vita G, Luigetti M, et al. *Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol 2016;263:916-24.*

