

## ORIGINAL RESEARCH

### La corretta gestione del paziente con amiloidosi ereditaria da transtiretina a fenotipo misto: le raccomandazioni di un gruppo di esperti Italiani

### The proper management of the patient with hereditary transthyretin amyloidosis with mixed phenotype: recommendations from a group of Italian experts [article in Italian]

#### Educational Section

Marco Canepa<sup>1,2</sup>, Francesco Cappelli<sup>3</sup>, Giuseppe Limongelli<sup>4</sup>, Marco Luigetti<sup>5,6</sup>, Fiore Manganelli<sup>7</sup>, Anna Mazzeo<sup>8</sup>, Davide Pareyson<sup>9</sup>, Stefano Perlini<sup>10</sup>, Laura Obici<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia; <sup>3</sup>Centro regionale toscano per la cura della amiloidosi AOU, Careggi, Firenze, Italia; <sup>4</sup>Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Azienda Ospedaliera dei Colli – Ospedale Monaldi, Napoli, Italia; <sup>5</sup>Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. UOC Neurologia, Roma, Italia; <sup>6</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Roma, Italia; <sup>7</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Scienze della Riproduzione e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia; <sup>8</sup>UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia; <sup>9</sup>UOC Malattie Neurodegenerative e Neurometaboliche Rare, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia; <sup>10</sup>Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche e Dipartimento Emergenza Urgenza, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pavia, Pavia, Italia; <sup>11</sup>UOC Medicina Generale 2, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

#### Abstract

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is a progressive systemic disease characterized by extracellular deposition of amyloid fibrils in different organs and tissues, leading to a sensory and motor polyneuropathy, often with the involvement of the autonomic nervous system, and infiltrative cardiomyopathy, with a fatal outcome within 4–15 years from the onset, if not treated. A cardiological phenotype, a neurological phenotype and a mixed phenotype, characterized by a worse outcome, are distinguished. In recent years, drugs acting on the amyloidogenesis process have increased. Consequently, the correct and timely diagnosis of ATTRv plays a central role. At the same time, it is essential to spread the knowledge of this disease and the related phenotype and elaborate recommendations for the correct patients' management, considering the limited literature evidence.

These issues were addressed by a group of clinicians with proven experience in the management of ATTRv. The experts carried out a consensus activity through the Nominal Group Technique (NGT). This activity highlighted the importance of the differential diagnosis, placing genetic testing at the center of this process, and the relevance of a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment, especially for the correct identification and management of patients with mixed phenotype. It was

agreed that the main factors contributing to the definition of prognosis are genotype, neurological stage at diagnosis, cardiac involvement and rate of progression. During follow-up, each patient should undergo a complete evaluation of organ involvement through a multidisciplinary approach, especially useful for promptly verifying the onset of a mixed phenotype.

**Keywords:** amyloidosis, ATTRv, diagnosis, follow-up, mixed phenotype, prognosis, transthyretin amyloidosis.

#### Riassunto

L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una patologia sistemica progressiva caratterizzata dall'accumulo di fibrille amiloidi negli spazi extracellulari di differenti organi e tessuti che causano prevalentemente una polineuropatia sensitivo-motoria, spesso con coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, e una cardiomiopatia infiltrativa, con esito fatale entro 4–15 anni dall'esordio, se non trattata. Si distinguono un fenotipo cardiologico, un fenotipo neurologico e un fenotipo misto, che sembra essere associato ad un *outcome* peggiore. Negli ultimi anni i farmaci in grado di agire sugli eventi molecolari che mediano il processo di amiloidogenesi sono aumentati. Di conseguenza, la corretta e tempestiva diagnosi di ATTRv assume un ruolo centrale. Parallelamente, appare fondamentale diffondere la conoscenza di questa malattia e del suo fenotipo,

nonché elaborare raccomandazioni per la corretta gestione del paziente, alla luce delle limitate evidenze in letteratura.

Queste tematiche sono state affrontate da un gruppo di clinici con comprovata esperienza nella gestione della ATTRv mediante una attività di *consensus* svolta tramite *Nominal Group Technique* (NGT). Il confronto ha evidenziato l'importanza della diagnosi differenziale, mettendo il test genetico al centro di questo processo, e la rilevanza di un percorso diagnostico-assistenziale multidisciplinare soprattutto per la corretta individuazione del fenotipo misto. Si è condiviso che i principali fattori che contribuiscono alla prognosi sono il genotipo, lo stadio neurologico alla diagnosi, il coinvolgimento cardiaco e la velocità di progressione. Durante il *follow-up*, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a una valutazione completa del coinvolgimento d'organo, attraverso un approccio multidisciplinare, utile soprattutto a verificare l'insorgenza di un fenotipo misto.

## Punti chiave

- L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una patologia sistemica progressiva causata da mutazioni nel gene della transtiretina (TTR).
- Clinicamente si distinguono un fenotipo cardiologico, un fenotipo neurologico e un fenotipo misto. Quest'ultimo è caratterizzato da un coinvolgimento sia neurologico che cardiaco e sembra essere associato a un *outcome* peggiore.
- Negli ultimi anni i farmaci in grado di agire sugli eventi molecolari che mediano il processo di amiloidogenesi sono aumentati. Di conseguenza, la corretta e tempestiva diagnosi

di ATTRv assume un ruolo centrale.

- Un gruppo di clinici con comprovata esperienza nella gestione della ATTRv ha svolto una attività di *consensus* al fine di definire alcune evidenze utili per la corretta gestione del paziente con ATTRv, in particolare con fenotipo misto.
- Il confronto ha evidenziato l'importanza della diagnosi differenziale, mettendo il test genetico al centro di questo processo e la rilevanza di un percorso diagnostico-assistenziale multidisciplinare soprattutto per una corretta individuazione e gestione del fenotipo misto.
- I principali fattori che contribuiscono alla definizione della prognosi sono il genotipo, lo stadio neurologico alla diagnosi, il coinvolgimento cardiaco e la velocità di progressione.
- Durante il *follow-up*, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a una valutazione completa del coinvolgimento d'organo, attraverso un approccio multidisciplinare.
- Il tempo di rivalutazione del paziente dovrebbe essere di 6 mesi, a meno di situazioni che suggeriscano la necessità di controlli più ravvicinati.

**Parole chiave:** amiloidosi, amiloidosi da transtiretina, ATTRv, fenotipo misto, diagnosi, prognosi, follow-up.

## Citation

Canepa M, Cappelli F, Limongelli G, Luigetti M, Manganelli F, Mazzeo A, Pareyson D, Perlini S, Obici L. La corretta gestione del paziente con amiloidosi ereditaria da transtiretina a fenotipo misto: le raccomandazioni di un gruppo di esperti Italiani. *Drugs Context*. 2022;11:2022-3-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-3-7>

## Introduzione

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie caratterizzate dall'accumulo di fibrille amiloidi negli spazi extracellulari di differenti organi, di cui progressivamente compromettono la funzionalità.<sup>1</sup> Una delle forme di amiloidosi maggiormente rilevante dal punto di vista epidemiologico e clinico è quella da transtiretina (ATTR).<sup>2,3</sup> La ATTR nella maggior parte dei casi è idiopatica (wild-type ATTR; ATTRwt) e colpisce quasi esclusivamente gli uomini (91–97% dei casi) con età maggiore di 60 anni. I pazienti con ATTRwt presentano prevalentemente manifestazioni cardiache e muscoloscheletriche.<sup>4</sup>

La forma ereditaria di ATTR (ATTRv, *variant*) è causata da mutazioni del gene *TTR*, si trasmette con modalità autosomica dominante e ha esordio in età adulta. È una condizione rara che colpisce circa 50.000 pazienti in tutto il mondo.<sup>4</sup> Nella ATTRv l'accumulo di sostanza amiloide avviene prevalentemente a livello dei nervi periferici, del cuore e del tratto gastrointestinale, ma non infrequentemente può interessare anche occhi e reni.<sup>5</sup> Il danno neurologico è rappresentato da una polineuropatia assonale sensitivo-motoria e autonoma, con conseguenze debilitanti che

hanno un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente e possono provocare la morte entro 4–15 anni dall'esordio dei sintomi.<sup>6,7</sup> Sebbene la ATTRv sia stata a lungo definita come una patologia non trattabile, negli ultimi anni lo scenario terapeutico è cambiato significativamente grazie alla crescente disponibilità di farmaci in grado di agire sugli eventi molecolari che mediano il processo di amiloidogenesi.<sup>8–12</sup> I farmaci attualmente in commercio comprendono molecole in grado di inibire la produzione epatica di TTR (inotersen, patisiran) e altre che inducono la stabilizzazione del tetramero TTR (tafamidis, diflunisal). Altri studi volti a definire ulteriori *target* terapeutici del processo di fibrillogenesi sono in corso. Questi trattamenti sono descritti più dettagliatamente nel successivo paragrafo.

Alla luce di questi recenti sviluppi, la corretta e tempestiva diagnosi di ATTRv assume un ruolo centrale per impostare una terapia efficace e aumentare la sopravvivenza di questi pazienti, oltre che per offrire una adeguata consulenza genetica ai familiari a rischio.<sup>6,13</sup>

La ATTRv è una malattia estremamente eterogenea dal punto di vista fenotipico. Tradizionalmente si definiscono tre fenotipi clinici. Il primo è caratterizzato da un coinvolgimento quasi

esclusivamente neurologico (autonomico/periferico e in casi molto rari anche del sistema nervoso centrale) il cui quadro può talvolta mimare altre neuropatie, tra cui la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).

Il secondo fenotipo è caratterizzato da una presentazione prevalentemente cardiologica e presenta somiglianze con altre cardiomiopatie, in particolare la cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica.<sup>14</sup>

Il terzo fenotipo è definito misto per la presenza di un coinvolgimento sia neurologico che cardiologico.<sup>5,15</sup> Altri possibili fenotipi sono quello oculare, leptomeningeo e renale che di solito si associano al fenotipo misto o neurologico.

È importante considerare che recenti evidenze hanno dimostrato la presenza di polineuropatia anche in mutazioni classicamente considerate come associate a fenotipo cardiologico, e viceversa sintomi cardiaci in presenza di mutazioni considerate a fenotipo neurologico, sottolineando come il coinvolgimento sia spesso multisistemico.<sup>16–18</sup> Questo ampio spettro di manifestazioni cliniche rende particolarmente difficile il sospetto diagnostico e, quindi, può ritardare l'indicazione all'approfondimento genetico. Il ritardo diagnostico è infatti ancora molto significativo nei pazienti con ATTRv: si stima che si aggiri intorno ai quattro anni per le forme neuropatiche, ma può arrivare fino a otto per quelle cardiache, con conseguenti ricadute sulla prognosi.<sup>19,20</sup>

Risulta quindi necessario diffondere maggiormente la conoscenza di questa malattia e del fenotipo a essa associato, nonché elaborare raccomandazioni per la definizione del corretto percorso diagnostico e terapeutico.<sup>21</sup>

In particolare, l'identificazione del fenotipo misto risulta di fondamentale importanza per la corretta gestione del paziente e l'accesso a cure mirate, soprattutto alla luce di alcune recenti evidenze che hanno mostrato come il coinvolgimento neurologico, associato a interessamento cardiaco, abbia un significato prognostico negativo. È stata infatti osservata una maggior probabilità di manifestare un evento cardiaco avverso maggiore (MACE) durante il *follow-up* nel fenotipo misto rispetto a quello cardiologico.<sup>16</sup>

Nel mese di settembre 2021 si è svolto un incontro che ha coinvolto un gruppo di clinici con comprovata esperienza nella gestione della ATTRv. Allo scopo di definire alcune evidenze utili per la corretta gestione del paziente con ATTRv, in particolare con fenotipo misto, durante l'incontro i clinici hanno partecipato a un'attività di consenso svolta mediante la metodica *Nominal Group Technique* (NGT). Tramite NGT gli Esperti hanno identificato alcuni concetti chiave del percorso diagnostico, della definizione prognostica e della gestione del *follow-up* del paziente e ne hanno definito la rilevanza clinica. Questo articolo presenta e discute criticamente quanto emerso attraverso questo confronto.

#### *Nuovi approcci terapeutici per il trattamento della ATTRv*

La crescente conoscenza dei meccanismi molecolari e della storia naturale della malattia ha permesso, negli ultimi dieci

anni, il progressivo sviluppo di nuove terapie mirate. I farmaci oggi approvati hanno due *target* diversi. Un primo approccio mira alla soppressione della concentrazione del precursore amiloidogenico circolante (*gene silencing*) mentre il secondo alla stabilizzazione del tetramero.

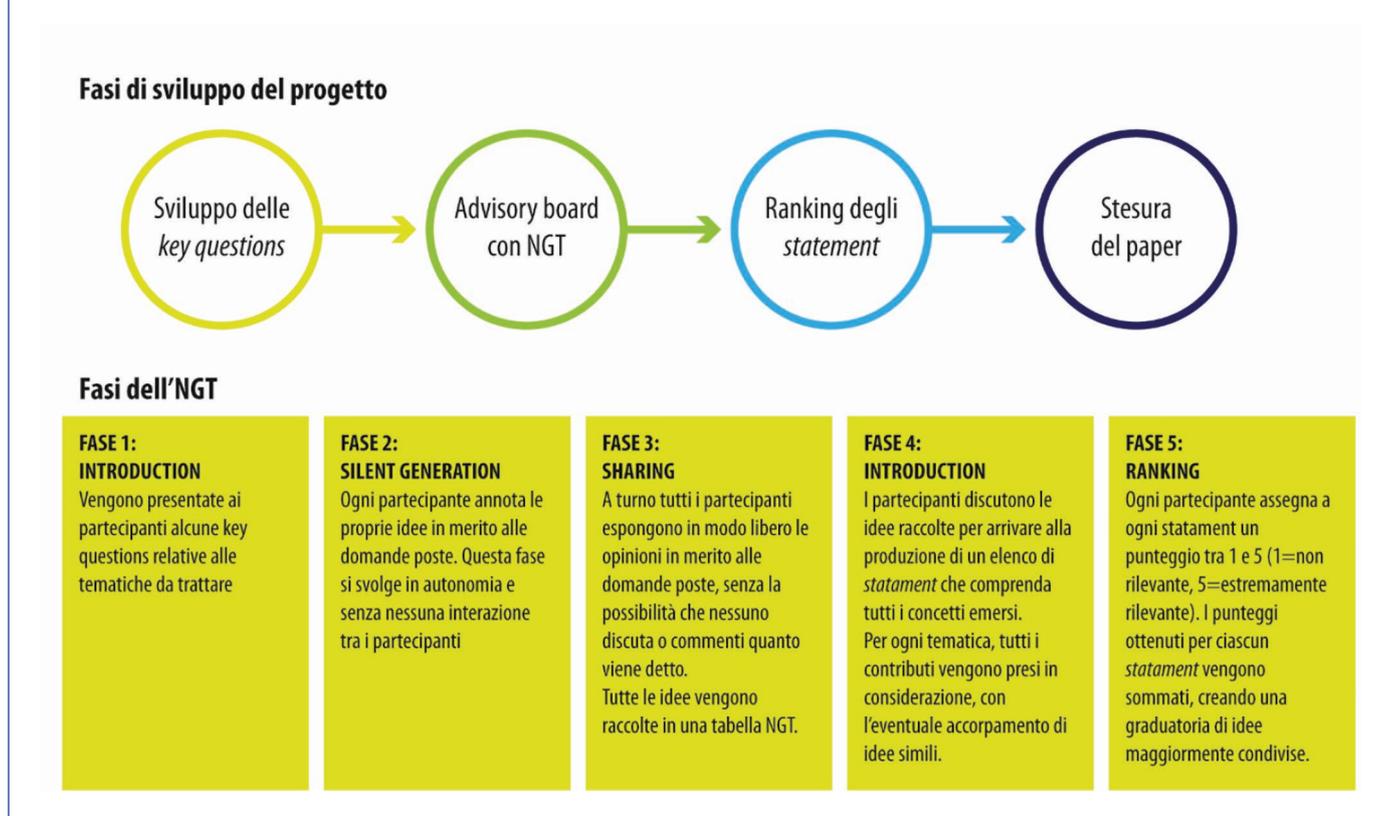
I farmaci *gene silencing*, patisiran e inotersen, agiscono a monte della cascata amiloidogenica inibendo la produzione epatica di TTR. Sono entrambi approvati per il trattamento della polineuropatia associata a ATTRv negli stadi 1 e 2 sulla base degli studi registrativi APOLLO e Neuro-TTR, rispettivamente.<sup>9,10,12,22</sup> Queste molecole utilizzano due diversi meccanismi per ottenere il silenziamento genico: quello della RNA *interference* (siRNA, *small interfering RNA*) per il patisiran e quello degli oligonucleotidi antisense per l'inotersen.<sup>23</sup> Entrambi sopprimono sia la TTR *wild-type* sia quella mutata in modo dose-dipendente, sebbene il diverso meccanismo d'azione sia responsabile di un differente profilo di tollerabilità.<sup>24</sup>

Nello studio APOLLO, patisiran ha indotto un miglioramento (diminuzione rispetto al basale dello score di gravità mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score + 7*) della compromissione neurologica nel 56% dei pazienti nel corso di 18 mesi, con beneficio rilevabile già a 9 mesi dall'inizio del trattamento. Per quanto riguarda la polineuropatia, patisiran è l'unico farmaco che finora ha mostrato un miglioramento della funzione neurologica e della qualità di vita nella popolazione ITT (*intention-to-treat*) dello studio registrativo, indipendentemente dal tipo di mutazione e dallo stadio della malattia. Inoltre, i pazienti hanno riportato miglioramenti significativi nella capacità di camminare, nello stato nutrizionale e nello svolgimento delle attività quotidiane. Patisiran ha dimostrato anche un promettente beneficio sulla cardiomiopatia nella sottopopolazione di pazienti dello studio APOLLO con interessamento cardiaco, definito secondo criteri prestabiliti.<sup>10,25,26</sup>

Inotersen, nello studio registrativo Neuro-TTR, ha indotto la stabilità della malattia nel 36% e nel 50% dei pazienti, in base ai punteggi mNIS+7 e Norfolk QoL-DN (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) rispettivamente, e ha significativamente ridotto la progressione della malattia nel corso dei 15 mesi dello studio rispetto al placebo.<sup>9,12</sup> I dati disponibili su una piccola sottopopolazione di pazienti con cardiomiopatia non sono invece stati incoraggianti come quelli ottenuti con patisiran.<sup>27</sup>

Gli stabilizzatori della TTR sono piccole molecole in grado di bloccare la dissociazione del tetramero in monomeri amiloidogenici. L'unico farmaco di questa categoria approvato per il trattamento della ATTRv è il tafamidis meglumine.<sup>28</sup> Al dosaggio di 20 mg al giorno il farmaco ha dimostrato un significativo rallentamento della progressione neurologica nei pazienti con variante Val30Met e fenotipo a esordio precoce. Tuttavia, il beneficio è più evidente in presenza di danno neurologico lieve mentre si è osservata una maggiore progressione nei pazienti con valori basali di

Figura 1. Fasi di sviluppo del progetto.



NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs*) più alti. Studi successivi che hanno coinvolto pazienti con mutazione V30M a esordio tardivo e pazienti con mutazioni non-V30M hanno evidenziato che tafamidis non sembra essere in grado di prevenire significativamente la progressione di malattia in questo setting di pazienti, confermando che lo stadio avanzato sia predittivo di inferiore risposta a questo trattamento.<sup>12,29</sup>

Tafamidis è il farmaco maggiormente studiato nella cardiomiopatia associata ad ATTR. In Italia tafamidis è attualmente approvato al dosaggio di 61 mg per il trattamento della cardiomiopatia da transtiretina ereditaria o *wild type* in classe NYHA (*New York Heart Association*) I–II. I risultati dello studio registrativo ATTR-ACT (*Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial*) hanno dimostrato il chiaro beneficio di tafamidis nel ridurre la mortalità da tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari dopo 30 mesi di terapia rispetto a placebo, indipendentemente del genotipo.<sup>8,28,30</sup>

Diflunisal è un antinfiammatorio non steroideo utilizzato per questa patologia sulla base dei risultati di uno studio di fase III in pazienti con ATTRv e polineuropatia in tutti gli stadi di malattia, che ha dimostrato un franco beneficio nel rallentare la progressione del danno neurologico.<sup>31</sup> Il farmaco non è tuttavia approvato per il trattamento della ATTRv e il suo utilizzo è quindi "off-label".

Diverse terapie sperimentali sono attualmente in studio per il trattamento della ATTRv. Queste molecole hanno come *target* le varie fasi della cascata amiloidogena, quali il *gene-editing*, la soppressione del precursore, la stabilizzazione del tetramero e la rimozione dei depositi di amiloide.

Ulteriori approfondimenti, in merito alle terapie sperimentali che non sono oggetto di discussione nel presente lavoro, sono riportati nelle review di Müller *et al.*, Benbrahim *et al.* e Hanna *et al.*<sup>12,30,32</sup>

## Metodi

Al fine di produrre un elenco di evidenze circa la corretta gestione del paziente con ATTRv, un gruppo di 9 esperti italiani nel trattamento della ATTRv si è confrontato nell'ambito di un *Advisory Board*, durante il quale si è svolta un'attività di consensus tramite NGT. Poiché l'incontro è avvenuto in modalità virtuale a causa della situazione pandemica, la metodologia è stata adattata (Figura 1).<sup>33,34</sup>

## Nominal Group Technique (NGT)

La NGT modificata consiste in quattro fasi: (i) *silent generation*: formulazione di idee e riflessioni conseguenti ad alcune *key questions* poste ai partecipanti. In questa prima fase, ciascun partecipante lavora in modo individuale senza

**Tabella 1. Statements ottenuti mediante NGT e classificati ad alta rilevanza (n=28) per la corretta definizione diagnostica e prognostica dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR).**

<b>DIAGNOSI</b>		<b>Punteggio</b>
<b>Sospetto e percorso diagnostico</b>		
1	È il sospetto clinico che guida il percorso diagnostico. Ogni specialista che sospetti la presenza della patologia deve avviare un approfondimento diagnostico.	44
2	Il percorso diagnostico è necessariamente multidisciplinare.	42
3	Deve sorgere un elevato sospetto di ATTRv per ogni paziente con polineuropatia rapidamente progressiva non giustificata da altre cause note.	40
4	Il percorso diagnostico corretto mette il test genetico al centro del processo.	40
5	La diagnosi differenziale è importante per formulare una diagnosi accurata. Nell'ambito di un corretto percorso diagnostico devono sempre essere escluse altre forme di amiloidosi, così come altre cause di neuropatia e cardiopatia.	40
<b>Definizione di diagnosi</b>		
1	Una diagnosi accurata deve definire in modo univoco il genotipo, ricercare e caratterizzare l'entità del danno d'organo nei tessuti bersaglio (cardiaco, neurologico, renale, oculare ecc.).	41
2	Il fenotipo misto è una presentazione clinica che va costantemente valutata e rivalutata nel tempo.	36
3	La scintigrafia con tracciante scheletrico dovrebbe comprendere, oltre alla acquisizione planare, anche l'acquisizione di immagini trasversali mediante SPECT ( <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> ) al fine di incrementare la sua accuratezza diagnostica e il corretto <i>grading</i> .	36
4	Si parla di fenotipo misto quando la polineuropatia e la cardiopatia determinano i sintomi riferiti dai pazienti e impattano entrambe su disabilità e qualità della vita in maniera significativa.	34
<b>PROGNOSI E OUTCOME</b>		<b>Punteggio</b>
1	Gli elementi, che guidano la formulazione della prognosi, sono le mutazioni genetiche, lo stadio di malattia neurologica e cardiologica iniziale e la progressione, valutata con parametri quali biomarcatori e stato nutrizionale.	41
2	I differenti tessuti bersaglio devono essere monitorati nel tempo perché un fenotipo misto può manifestarsi nel corso degli anni.	41
3	Gli obiettivi terapeutici sono la stabilizzazione della malattia e, se possibile, il miglioramento del danno d'organo.	40
4	L'obiettivo terapeutico non è solo quello di prolungare la vita, ma anche quello di migliorare la qualità di vita del paziente.	39
5	Nel considerare uno specifico trattamento è importante considerare anche il tempo di risposta a quel trattamento.	37
6	Lo stato di nutrizione e i biomarcatori sono promettenti fattori prognostici.	36
7	Gli elementi che influiscono sulla prognosi dipendono dall'organo più interessato.	36
8	Sarebbe utile avere criteri validati di risposta alle terapie, altrimenti è solo il deterioramento clinico del paziente a essere registrato.	35
9	La presa in carico precoce del paziente migliora la prognosi.	34
10	La preoccupazione durante il trattamento deve essere il coinvolgimento multiorgano.	33
11	La comunità scientifica deve garantire una diagnosi precoce, chiarire il percorso di trattamento e la sua rimborsabilità.	32
12	La gestione del dolore è un importante obiettivo terapeutico.	32

(Continued)

Tabella 1. (Continued)

13	È dovere del medico valutare i determinanti e capire quando è il caso di “non trattare”, per evitare che questa diventi una decisione “amministrativa”.	31
14	La presa in carico del paziente deve garantire una diagnosi precoce, un trattamento eziologico e, se possibile, poco invasivo.	30
<b>PROGRESSIONE E FOLLOW-UP</b>		<b>Punteggio</b>
1	La valutazione periodica e il <i>follow-up</i> del paziente dovrebbero avvenire ogni 6 mesi, sicuramente non oltre i 9 mesi, a meno di precise ragioni che indichino la necessità di controlli più ravvicinati, come ad esempio un fenotipo aggressivo.	39
2	Le valutazioni minime per il paziente dovrebbero comprendere: a) la valutazione di parametri clinici e funzionali; b) esami di laboratorio e valutazione dei biomarcatori; c) imaging e indagini strumentali.	38
3	Le ospedalizzazioni e le variazioni cliniche di ogni genere (cambio terapia diuretica ad esempio) rendono necessari controlli clinici più ravvicinati nel tempo.	36
4	Per valutare la progressione della patologia, serve anche considerare il giudizio del <i>caregiver</i> , ascoltare il paziente e considerare la sua storia.	35
5	Nei pazienti affetti da ATTRv il quadro patologico può progredire rapidamente. È necessaria, quindi, una costante rivalutazione complessiva del paziente. Per guidare la decisione di modificare la terapia è di supporto la presenza di almeno due tra i criteri di progressione, anche se si tratta di un approccio empirico.	33

alcuna interazione con gli altri membri del *Board*; (ii) *sharing*: i partecipanti condividono con il *Board* le loro riflessioni, uno alla volta, a costruire un elenco iniziale di idee. Anche in questa fase non è prevista discussione; (iii) *Statement*: i partecipanti sono invitati a commentare ciascuna delle idee proposte per arrivare alla formulazione di un elenco di *statements*. In questa fase è previsto che idee simili possano essere accorpate tra loro in un unico *statement*; (iv) *ranking*: ogni partecipante assegna in modo autonomo a ogni *statement* un punteggio tra 1 e 5 (1=non rilevante, 5=estremamente rilevante). I punteggi ottenuti per ciascuno *statement* vengono sommati, creando una graduatoria di idee giudicate maggiormente rilevanti sulla base di un processo di *clustering*. Nell'ambito del presente lavoro, la votazione degli *statements* è avvenuta online.

## Key questions

Le *key questions* proposte al *Board Scientifico* e discusse nella sessione di NGT sono state le seguenti:

- 1- Diagnosi: che cos'è una diagnosi accurata? Come si definisce il fenotipo misto?
- 2- Prognosi e outcome: Secondo l'esperienza personale del clinico, quali sono i determinanti prognostici anche non noti in letteratura? Quali sono gli elementi e i parametri che guidano il clinico nella prognosi? Che cosa deve suscitare maggiore preoccupazione per il percorso di trattamento? Quali sono gli obiettivi della terapia: sopravvivenza, disabilità, qualità della vita?

- 3- Progressione e *follow-up*: Quali sono gli strumenti minimi di valutazione del paziente nel tempo? Quali misure dobbiamo fare regolarmente? Quali criteri definiscono la progressione?

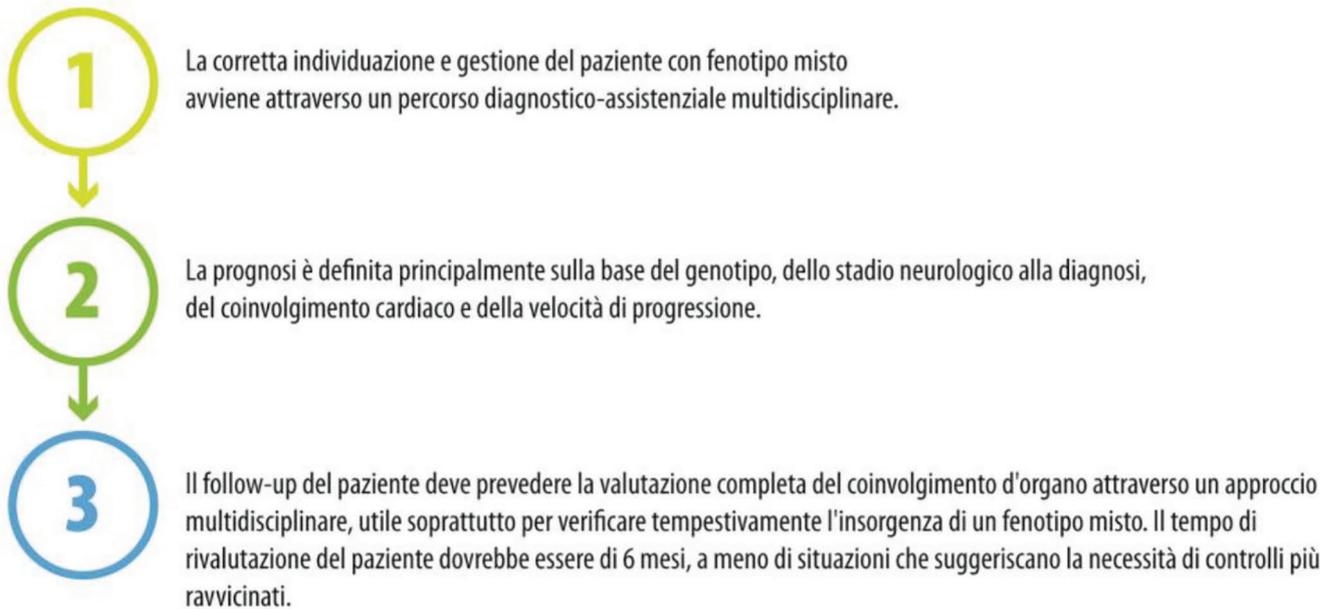
## Classificazione degli *statements* in termini di rilevanza

Per ogni *statement* sono stati sommati i punteggi di rilevanza attribuiti da ciascun partecipante, in modo da ottenere un punteggio cumulativo. I punteggi così ottenuti sono stati sottoposti a un processo di *hierarchical clustering*, considerando separatamente gli *statements* relativi a ciascuna *key question*.

## Risultati

Al termine della sessione di NGT, il *Board Scientifico* è giunto alla formulazione di 47 *statements*: 15 nell'ambito della definizione del corretto percorso diagnostico, suddivisi tra sospetto e percorso diagnostico (n=8) e definizione di diagnosi (n=7), 18 riguardanti prognosi e *outcome* e 14 inerenti alla progressione e *follow-up* dei pazienti. Al termine della fase di *ranking*, 28 *statements* sono risultati di maggiore rilevanza e i rimanenti 19 hanno assunto una rilevanza medio-bassa. I 28 *statements* ad alta rilevanza e la loro classificazione finale sono riportati nella Tabella 1, suddivisi negli ambiti di indagine.

Gli *statements* classificati a medio-bassa rilevanza sono riportati in ordine di classificazione e secondo gli ambiti di

**Figura 2. La corretta gestione del paziente con ATTRv a fenotipo misto.****La gestione del paziente con amiloidosi ereditaria da transtiretina a fenotipo misto**

indagine nei Materiali Supplementari (Tabella Supplementare 1; available at: <https://www.drugsincontext.com/wp-content/uploads/2022/03/dic.2022-3-7-Suppl.pdf>).

## Discussione

La ATTRv è una malattia rara per la quale in letteratura sono disponibili ancora limitate evidenze circa il corretto percorso diagnostico, la prognosi e il *follow-up*. Risulta importante, in questo contesto, la definizione di un approccio condiviso, che tenga anche conto delle diverse realtà geografiche, essendo molto variabili sia la prevalenza della malattia sia le sue manifestazioni cliniche nei diversi Paesi.

In particolare, è fondamentale porre attenzione a definire un percorso diagnostico in grado di identificare e gestire correttamente il paziente a fenotipo misto, caratterizzato da una patologia a prognosi peggiore.<sup>16</sup>

Idealmente, la formulazione di linee guida dovrebbe basarsi su evidenze derivate da studi scientifici condotti rigorosamente. Tuttavia, se non sono disponibili sufficienti evidenze qualitativamente valide, la definizione di alcune raccomandazioni può essere supportata da un'attività di confronto diretto tra clinici esperti nel settore.

Nell'ambito del presente progetto, il *Board Scientifico* ha prodotto mediante metodica NGT un elenco di 47 *statements*, che sono stati poi classificati secondo un criterio di rilevanza. La metodica NGT si basa sulla condivisione di idee e opinioni formulate dagli esperti sulla base della loro esperienza

personale e professionale. Le informazioni condivise mediante NGT, sebbene non validate nel corso di studi *ad hoc*, hanno permesso in questo studio di definire alcune raccomandazioni riguardanti la diagnosi, la prognosi e il *follow-up* dei pazienti.

Nei paragrafi seguenti sono discusse le raccomandazioni formulate sulla base degli *statements* a maggior rilevanza per ognuna delle tre aree tematiche affrontate (Figura 2).

### Diagnosi

#### *Sospetto e percorso diagnostico*

È il sospetto clinico che deve guidare il percorso diagnostico, in qualsiasi contesto di cura. È quindi fondamentale definire e promuovere la conoscenza delle caratteristiche fenotipiche della ATTRv e delle *red flags* utili al potenziale riconoscimento e all'avvio del processo diagnostico. Deve sorgere un elevato sospetto di ATTRv per ogni paziente con cardiopatia ipertrofica e/o polineuropatia sensitivo-motoria, in particolare se rapidamente progressiva, non spiegata da altre cause. La componente assonale è inoltre tipica della neuropatia da ATTRv,<sup>35,36</sup> ma ci possono essere concomitanti alterazioni della conduzione nervosa tali da indurre a porre diagnosi errata di CIDP. In questo contesto, l'assenza di risposta a terapie specifiche, in particolare nei pazienti con diagnosi di CIDP, rappresenta una potenziale *red flag*. Alterazioni dell'alvo come stipsi ostinata e diarrea, segni di coinvolgimento renale o oculare e una perdita di peso non voluta sono altri utili campanelli d'allarme in presenza di polineuropatia o cardiomiopatia. Nell'ambito di un corretto percorso diagnostico

devono sempre essere escluse altre forme di amiloidosi e altre cause di neuropatia e cardiopatia. La diagnosi differenziale è, quindi, fondamentale e deve includere in prima istanza, oltre alla CIDP, diabete, ipotiroidismo e le più frequenti amiloidosi sistemiche con fenotipo simile come la amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline (amiloidosi AL) e la amiloidosi ATTRwt. In questo senso è ampiamente riconosciuta l'importanza di un percorso diagnostico-assistenziale multidisciplinare per il corretto inquadramento del paziente. In questo percorso, il test genetico è stato riconosciuto come uno *step* imprescindibile che deve essere richiesto precocemente per la sua elevata specificità, semplice esecuzione e basso costo.

#### Definizione della diagnosi

Per una corretta diagnosi è necessario definire in modo univoco il genotipo e caratterizzare l'entità del danno d'organo nei tessuti bersaglio. L'obiettivo è quello di individuare la più efficace strategia terapeutica in relazione alle specifiche caratteristiche del paziente, impostare un corretto *follow-up* per la valutazione della risposta al trattamento e offrire il counseling genetico ai familiari a rischio.

Oggi l'*imaging* nucleare ha assunto un ruolo chiave nella diagnosi non invasiva della ATTRv e ATTRwt.<sup>37</sup> È stata condivisa dal *Board* l'utilità della scintigrafia per documentare la presenza di amiloide a livello cardiaco e indirettamente a livello sistemico anche se, in assenza di componenti monoclonali, il riscontro di una mutazione di chiaro significato patologico in associazione a un fenotipo neurologico o misto può essere considerata sufficiente ai fini diagnostici. In questo contesto, l'evidenza diretta tramite biopsia o indiretta, tramite scintigrafia, della presenza di depositi sistemici di amiloide non è stata ritenuta unanimemente necessaria, anche in relazione alla nota bassa sensibilità dell'agoaspirato di grasso periombelicale e di altre biopsie non invasive nei pazienti con ATTRv ed esordio tardivo. È però importante sottolineare come il riscontro istologico e la relativa caratterizzazione immunoistochimica o proteomica dei depositi siano mandatori quando il paziente presenta sia una mutazione del gene TTR sia una componente monoclonale sierica e/o urinaria.<sup>38</sup>

È ampiamente condivisa l'importanza di una corretta esecuzione e interpretazione della scintigrafia con tracciante osseo ai fini della diagnosi di ATTRv. In particolare, l'esame deve sempre comprendere, oltre alla acquisizione planare, l'acquisizione di immagini trasversali mediante SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) al fine di incrementare la accuratezza diagnostica e il corretto *grading* della patologia.

Si parla di fenotipo misto quando sono compresenti polineuropatia e cardiomiopatia ed entrambe impattano sulla disabilità e sulla qualità della vita del paziente. Solo un approccio multidisciplinare consente una valutazione globale del paziente e la corretta identificazione di questo fenotipo. È importante sottolineare che il fenotipo misto è

una presentazione clinica che va costantemente ricercata e rivalutata nel tempo. I pazienti con un prevalente interessamento cardiologico possono infatti presentare solo sfumate alterazioni neurologiche, non sintomatiche, alla diagnosi. Nel corso del *follow-up*, il quadro neurologico può modificarsi ed è pertanto necessaria una collaborazione multidisciplinare continuativa per verificare tempestivamente l'insorgenza di un fenotipo misto.

#### Prognosi e outcome

L'interessamento d'organo contribuisce a influenzare la prognosi. I principali fattori prognostici sono il genotipo, lo stadio neurologico alla diagnosi, il coinvolgimento cardiaco e la velocità di progressione, valutata anche con parametri quali i biomarcatori cardiaci e lo stato nutrizionale. La cardiopatia è ritenuta la principale causa di morte, la disautonomia e la presenza di stipsi/diarrea sono stati associati a una prognosi peggiore. L'immobilità causata dalla neuropatia è stata identificata come un ulteriore fattore negativo a livello prognostico.

Il *Board* concorda sul fatto che l'obiettivo terapeutico non debba essere solo quello di aumentare la sopravvivenza, ma anche quello di ridurre la disabilità e migliorare la qualità di vita di ogni paziente. È opinione condivisa che la presa in carico precoce del paziente migliori la prognosi. Questo sottolinea ulteriormente l'importanza di una diagnosi precoce che deve, quindi, essere garantita al paziente, insieme a una chiara indicazione del percorso di trattamento.

Anche la gestione del dolore è stata individuata come importante obiettivo terapeutico. È inoltre condivisa l'idea che il tempo di risposta al trattamento debba rappresentare un elemento che il clinico deve tenere in considerazione, così come il subentrare di un coinvolgimento multiorgano durante il trattamento.

#### Progressione e follow-up

Durante il *follow-up*, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a una valutazione completa del coinvolgimento d'organo, attraverso un approccio multidisciplinare. Le valutazioni minime dovrebbero comprendere i parametri clinici e funzionali, tra questi: valutazione del peso, BMI (*body mass index*), pressione da valutare in clino- e ortostatismo, valutazione dei sintomi autonomici (es., scala COMPASS-31, *COMPOSITE Autonomic Symptom Score-31*) e visita neurologica con valutazioni sulle scale FAP (*Functional Ambulation Profile*), PND (*polyneuropathy disability score*) e NIS (*Neurological Impairment scale score*), elettroencefalogramma, ecocardiogramma, elettrocardiogramma/holter cardiaco, classificazione NYHA per lo scompenso cardiaco; valutazione eGFR, proteinuria, peptide natriuretico di tipo B, troponina. L'uso del diuretico e il *6-minute walking test* (6MWT), laddove possibile, sono indicati per la valutazione dello stato funzionale. Devono essere poi effettuate delle indagini strumentali e l'*imaging*. La risonanza magnetica dovrebbe essere inclusa nelle valutazioni minime

secondo quanto suggerito in letteratura<sup>32,39</sup>; tuttavia, è un metodo di indagine ancora poco utilizzato, talora difficilmente eseguibile e con dubbio vantaggio incrementale nell'attuale percorso diagnostico-terapeutico del paziente. Il ruolo della scintigrafia nel follow-up è, invece, ancora incerto e dibattuto.<sup>32</sup>

Il *Board* concorda sul fatto che la rivalutazione strumentale del paziente debba avvenire ogni 6 mesi, sicuramente non oltre i 9 mesi, a meno di precise ragioni che indichino la necessità di controlli più ravvicinati, come ad esempio un fenotipo aggressivo come può essere il fenotipo misto, caratterizzato da una rapida evoluzione nel tempo. Le ospedalizzazioni e le variazioni cliniche di ogni genere (ad esempio la necessità clinica di modificare la terapia diuretica) sono inoltre state evidenziate come condizioni che rendono necessari controlli clinici più ravvicinati nel tempo. Nella valutazione della progressione della patologia, il *Board* attribuisce un ruolo anche al giudizio del *caregiver* e alla percezione dei sintomi riferita dal paziente.

Si è registrato un consenso minore all'interno del *Board* riguardo la definizione del tempo minimo di osservazione utile per definire un eventuale cambio di terapia. In ogni caso, è condivisa l'idea che un cambio di terapia non possa essere stabilito prima di 9 mesi dall'inizio del trattamento. Per guidare l'eventuale decisione di modificare la terapia è di supporto

la presenza di almeno due criteri di progressione, anche se si tratta di un approccio empirico.

## Conclusioni

Un gruppo di clinici con comprovata esperienza nella gestione della ATTRv ha svolto una attività di consensus allo scopo di definire alcune raccomandazioni utili per la corretta gestione del paziente con ATTRv, in particolare con fenotipo misto, per la quale a oggi non esistono forti evidenze in letteratura. Nell'ambito del percorso diagnostico, è condivisa l'importanza della diagnosi differenziale e la rilevanza di un percorso diagnostico-assistenziale multidisciplinare, soprattutto per quanto riguarda la corretta individuazione e gestione del fenotipo misto. È emerso che i principali fattori che contribuiscono alla definizione della prognosi sono il genotipo, lo stadio neurologico alla diagnosi, il coinvolgimento cardiaco e la velocità di progressione. È stato inoltre definito che, durante il *follow-up*, ogni paziente dovrebbe essere sottoposto a una valutazione completa del coinvolgimento d'organo attraverso un approccio multidisciplinare, utile soprattutto per verificare tempestivamente l'insorgenza di un fenotipo misto. Il tempo di valutazione del paziente dovrebbe essere di circa 6 mesi e non oltre 9 mesi, a meno di situazioni che suggeriscano la necessità di controlli più ravvicinati, come ad esempio una diagnosi di fenotipo misto.

**Contributions:** LO and SP contributed to the literature research and wrote the first draft. All of the authors have critically contributed to the analyses and discussion of evidence and provided major intellectual input to the paper. All of the authors have read and approved the final version of the paper before submission. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

**Disclosure and potential conflicts of interest:** ML received consulting fees from Pfizer, financial grants (honoraria and speaking) from Alnylam, Sobi and Pfizer, and support for attending meetings and participation in Advisory Boards from Alnylam and Sobi. DP received financial support from Inflectis, Alnylam and Akcea for participation in Advisory Boards; speaker honorarium from Alnylam; participation in clinical trials sponsored by Alnylam and Ionis; grants in the last 36 months from Telethon-Italy Foundation (GPP19099 grant for investigating late onset CMT), AFM-Telethon (Grants #20667, #20821 for research on CMT and amyloidosis), NIH (NIH 1 U01 NS109403-01 'ACT-CMT'). LO received consulting fees from Alnylam, speaker honoraria from Alnylam, Pfizer and Sobi. FM received financial grants (honoraria and speaking) from Sobi, Alnylam, Pfizer and CSL Behring. GL received consulting fees from Alnylam. FC received payment for lectures or presentations from Pfizer and Alnylam, received consulting fees from Pfizer and Alnylam, and received unconditional research grants from Pfizer, Eidos and Ionis. SP received speaker and consulting honoraria from Alnylam, Pfizer, Akcea, Novartis and Accurate, and acted in a leadership or fiduciary role for Pfizer and Akcea. MC received consulting fees from Akcea Therapeutics, Alnylam, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi Genzyme and two investigator-initiated grants from Pfizer. AM received financial grants (honoraria and speaking) from Akcea, Alnylam, Sobi and Pfizer. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Potential Conflicts of Interests form for the authors is available for download at: <https://www.drugsincontext.com/wp-content/uploads/2022/04/dic.2022-3-7-COI.pdf>

**Acknowledgements:** Gli Autori ringraziano Simonetta Papa, PhD, Francesca Cappellini, PhD e Aashni Shah (Polistudium SRL, Milano) per il supporto (stesura della bozza, assistenza editoriale e revisione critica) nella preparazione del manoscritto.

The authors would like to thank Simonetta Papa, PhD, Francesca Cappellini, PhD and Aashni Shah (Polistudium SRL, Milan) for their support (first drafting, editorial assistance and critical review) in the manuscript preparation.

**Funding declaration:** This study was conducted with the non-conditioning editorial assistance of Alnylam.

**Copyright:** Copyright © 2022 Canepa M, Cappelli F, Limongelli G, Luigetti M, Manganelli F, Mazzeo A, Pareyson D, Perlini S, Obici L. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0, which allows anyone to copy, distribute, and transmit the article provided it is properly attributed in the manner specified below. No commercial use without permission.

**Correct attribution:** Copyright © 2022 Canepa M, Cappelli F, Limongelli G, Luigetti M, Manganelli F, Mazzeo A, Pareyson D, Perlini S, Obici L. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-3-7>. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0.

**Article URL:** [https://www.drugsincontext.com/educational\\_section/la-corretta-gestione-del-paziente-con-amiloidosi-ereditaria-da-transtiretina-a-fenotipo-misto-le-raccomandazioni-di-un-gruppo-di-esperti-italiani](https://www.drugsincontext.com/educational_section/la-corretta-gestione-del-paziente-con-amiloidosi-ereditaria-da-transtiretina-a-fenotipo-misto-le-raccomandazioni-di-un-gruppo-di-esperti-italiani)

**Correspondence:** Dr Laura Obici, UOC Medicina Generale 2, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. Email: [l.obici@smatteo.pv.it](mailto:l.obici@smatteo.pv.it)

**Provenance:** Submitted; internally reviewed.

**Submitted:** 23 March 2022; **Accepted:** 28 March 2022; **Publication date:** 17 May 2022.

*Drugs in Context* is published by BioExcel Publishing Ltd. Registered office: Plaza Building, Lee High Road, London, England, SE13 5PT.

BioExcel Publishing Limited is registered in England Number 10038393. VAT GB 252 7720 07.

For all manuscript and submissions enquiries, contact the Editorial office [editorial@drugsincontext.com](mailto:editorial@drugsincontext.com)

For all permissions, rights and reprints, contact David Hughes [david.hughes@bioexcelpublishing.com](mailto:david.hughes@bioexcelpublishing.com)

## Bibliografia

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357–1377. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>
3. Liz MA, Coelho T, Bellotti V, et al. A narrative review of the role of transthyretin in health and disease. *Neurol Ther*. 2020;9(2):395–402. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00217-0>
4. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
5. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *TCRM*. 2020;16:109–123. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S219979>
6. Grandis M, Obici L, Luigetti M, et al. Recommendations for pre-symptomatic genetic testing for hereditary transthyretin amyloidosis in the era of effective therapy: a multicenter Italian consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):348. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01633-z>
7. Magliano L, Obici L, Sforzini C, et al. Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):163. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01812-6>
8. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
11. Spoladore R, Falasconi G, Marcatti M, et al. Advances in pharmacotherapy for cardiac amyloidosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):469–481. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1836159>
12. Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):39–53. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>
13. Russo M, Gentile L, Di Stefano V, et al. Use of drugs for ATTRv amyloidosis in the real world: how therapy is changing survival in a non-endemic area. *Brain Sci*. 2021;11(5):545. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050545>
14. Perfetto F, Cappelli F, Farsetti S, et al. Amiloidosi da transtiretina (ATTR): l’altra faccia della medaglia. *G Clin Nefrol Dial*. 2019;31(1):12–21. <https://doi.org/10.33393/gcnd.2019.496>
15. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and screening of patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR): current strategies and guidelines. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:749–758. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S185677>
16. Pastorelli F, Fabbri G, Rapezzi C, et al. Neurological involvement in Ile68Leu (p.Ile88Leu) ATTR amyloidosis: not only a cardiogenic mutation. *Amyloid*. 2021;28(3):173–181. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1917357>
17. Gentile L, Tournev I, Amass L, et al. Phenotypic differences of Glu89Gln genotype in ATTR amyloidosis from endemic loci: update from THAOS. *Cardiol Ther*. 2021;10(2):481–490. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00226-6>
18. Tini G, Vianello PF, Gemelli C, et al. Amyloid cardiomyopathy in the rare transthyretin Tyr78Phe mutation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(6):514–516. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9859-0>

19. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
20. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
21. Russo M, Obici L, Bartolomei I, et al. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid.* 2020;27(4):259–265. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1794807>
22. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD012395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>
23. Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):862–898. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019554>
24. Watts JK, Corey DR. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. *J Pathol.* 2012;226(2):365–379. <https://doi.org/10.1002/path.2993>
25. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019;139(4):431–443. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
26. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):466–472. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0849>
27. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid.* 2020;27(1):52–58. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1685487>
28. Capustin M, Frishman WH. Transthyretin cardiac amyloidosis and novel therapies to treat this not-so-rare cause of cardiomyopathy. *Cardiol Rev.* 2021;29(5):263–273. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000387>
29. 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(5):916–924. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8064-9>
30. Benbrahim M, Norman K, Sanchowala V, Siddiqi OK, Hughes D. A review of novel agents and clinical considerations in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77(5):544–548. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001004>
31. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(24):2658–2667. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
32. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2851–2862. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.022>
33. Caminati A, Vigone B, Cozzaglio S, et al. Expert opinion and patients' in-depth interviews on the impact of pulmonary complications in systemic sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(Suppl. 2):17–26. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1992370>
34. Bosello SL, Beretta L, Del Papa N, et al. Interstitial lung disease associated with autoimmune rheumatic diseases: checklists for clinical practice. *Front Med.* 2021;8:732761. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.732761>
35. Castro J, Miranda B, de Castro I, et al. Changes in nerve conduction studies predate clinical symptoms onset in early onset Val30Met hereditary ATTR amyloidosis. *Eur J Neurol.* 2021;29(3):826–832. <https://doi.org/10.1111/ene.15176>
36. Tozza S, Severi D, Spina E, et al. The neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis: a narrative review. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(2):155–159. <https://doi.org/10.1111/jns.12451>
37. Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w30053. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2021.w30053>
38. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
39. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):466–477. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>