

TTR-FAP: A single-center experience in Sicily, an Italian endemic area

A. Mazzeo, M. Russo¹, ²G. Di Bella, ³F. Minutoli, C. Stancanelli, L. Gentile, ³S. Baldari, ⁴S. Carerj, A. Toscano, G. Vita

UOC Neurologia e MNM - Università di Messina - Messina; ¹NEMO SUD Center for Neuromuscular Disorders - AOU G. Martino - Messina; ²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina - AOU G. Martino - Messina; ³Department of Biomedical Sciences and Morphological and Functional Images, University of Messina - AOU G. Martino - Messina; ⁴Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina - AOU G. Martino - Messina

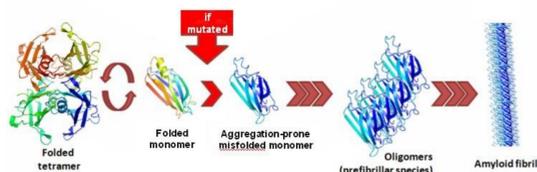
Introduzione

Amiloidosi: malattie causate dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili derivate dalla polimerizzazione di proteine con conformazione alterata. Tra le forme genetiche, l'amiloidosi familiare transtiretina-correlata (TTR-FAP) è la più frequente con oltre 100 mutazioni puntiformi/delezioni del gene della transtiretina documentate fino ad oggi.

La mutazione Val30Met è la più diffusa e numerosi casi sono presenti nel mondo, specie in Portogallo, Svezia e Giappone (1-3).

Due i principali fenotipi associati: 1) polineuropatia mista con disturbi autonomici a esordio precoce (3°-4° decade) e rapida progressione e 2) polineuropatia mista ad esordio tardivo (6°-8° decade) a decorso più lento e frequente coinvolgimento cardiaco.

Fenotipi differenti con variabilità anche nella stessa mutazione sono stati descritti. La disponibilità di nuove terapie rende fondamentale la diagnosi precoce (4).



Metodi

Vengono riportati i dati clinici di una coorte di pazienti affetti da TTR-FAP valutati presso il Centro terziario per lo studio delle Malattie Neuromuscolari della AOU G. Martino Policlinico di Messina (1995-2015).

I pazienti sono periodicamente valutati con:

- Studio neurofisiologico e tests neurovegetativi
- ECG, pro-BNP, ecocardiogramma, RMN cardiaca
- Scintigrafia (99mTc-DPD scan)

Risultati

80 pazienti con tre differenti mutazioni associate ciascuna a un distinto fenotipo:

- Phe64Leu: 36 pazienti (18 famiglie) con esordio tardivo (6-8° decade) e grave neuropatia, disautonomia e cardiopatia di grado moderato; cachessia come causa di morte
- Glu89Gln: 37 pazienti (8 famiglie) con esordio tra la 4 e la 5° decade, sintomi neuropatici e, in alcuni CTS, all'esordio con precoce coinvolgimento cardiaco, cardiomiopatia come causa principale di morte
- Thr49Leu: 7 pazienti (3 famiglie) con esordio nella 4° decade, disturbi autonomici come manifestazione iniziale (e spesso isolata per molti anni), polineuropatia di grado moderato e morte per cachessia o complicanze dell'allettamento

Conclusioni

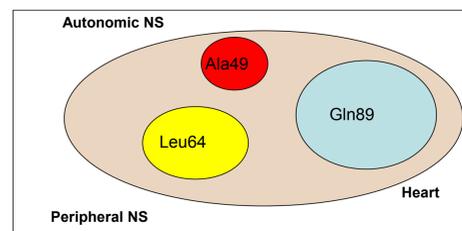
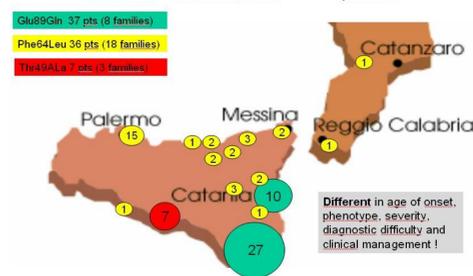
La Sicilia può considerarsi zona endemica per TTR-FAP (prevalenza 8.8/1,000,000).

Sono presenti 3 mutazioni con differente distribuzione geografica. Il fenotipo è omogeneo nei pz con la stessa mutazione ma differisce a seconda della mutazione.

La diagnosi può non essere facile specie nei casi senza storia familiare e con decorso tardivo.

La conoscenza della storia naturale della malattia consente di fornire un corretto approccio multidisciplinare agli affetti e un follow-up personalizzato ai carriers.

Evaluated at our Centre since 1995: 80 patients

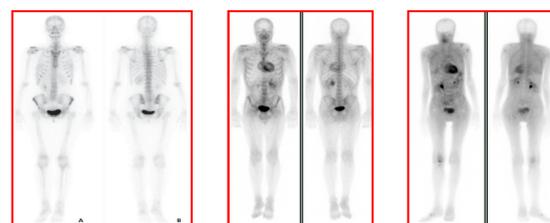


Asintomatici
7 pz senza segni/sintomi all'ultimo follow-up (range età: 35 - 68 a.)
Età all'esordio: 60 - 78 a.
Sintomi: parestesie distali AI
Affetti
Polineuropatia talora con disturbi autonomici
Rapida progressione (spesso tetraplegici)
Molti casi sporadici (diagnosi tardiva)
Età avanzata: controindicazione al trapianto
Morte
Età di morte: 69 - 81 a.
Cause: 1) Disautonomia, cachessia
2) Complicanze allettamento
3) Cardiomiopatia

Asintomatici
14 pz senza segni/sintomi all'ultimo follow-up (range età: 30 - 48 a.)
Età all'esordio: 44 - 58 a.
- probandi: parestesie LL/CTS
- familiari: alterazioni cardiache
Affetti
Polineuropatia SM e Amiloidosi cardiaca
10/12 disfunzione autonómica
1 pz sottoposto a trapianto di fegato
Morte
Età di morte: 54 - 67 a.
Cause: 1) Cardiomiopatia
2) Disautonomia, cachessia
3) Complicanze allettamento

Asintomatici
Età esordio: 31 - 45 a.
Sintomi: calo ponderale, stipsi/diarrea, ipotensione ortostatica
Affetti
Disautonomia
Polineuropatia (da moderata a severa)
Cardiomiopatia
2 pz sottoposti a trapianto di fegato
Morte
Età di morte: 47 - 53 a.
Cause: 1) Disautonomia, cachessia
2) Cardiomiopatia
3) Complicanze allettamento

^{99m}Tc-DPD scan



Absent cardiac and normal bone uptake

Moderate cardiac with reduced bone uptake

Strong cardiac with mild/absent bone uptake

Bibliografia

1. Planté-Bordeneuve & Said 2011
2. Conceicao & De Carvalho 2007
3. Kato-Motozaki et al. 2008
4. Adams D et al. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Mar;14(3):435. FAP neuropathy and emerging treatments.