

# L'amiloidosi **TTRm** le necessità di una rete

Policlinico Casilino  
Roma 7 novembre 2016

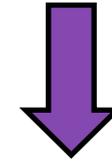
Marco Di Girolamo

# Raccolta dati sulle amiloidosi **ATTR**

**Due linee di interesse**



**Valutazione  
clinica di  
malattia**



**Studi  
di popolazione  
sul territorio**

# Raccolta dati sulle amiloidosi **TTRm**

**Due linee di interesse**

Valutazione  
clinica di malattia

Studi di popolazione  
sul territorio

**Diagnosi  
precoce**

**Aspetti  
epidemiologici**

# Diversità etiopatogenetiche e cliniche delle amiloidosi

**AL** e **TTRm** (da transtiretina mutata)

# L'etiopatogenesi

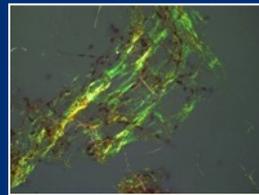
STIMOLO patogeno 



Proteina  
“misfolded”



Fibrille insolubili  
di amiloide



STIMOLO



➤ **Diversità di etiopatogenesi**

**Fibrille  
insolubili**

Produzione **in eccesso**  
di proteine normali

STIMOLO



Precursore solubile:  
Proteina  
"misfolded"



**Fibrille**  
**insolubili**

sconosciuto  
(carcinogeno ?)

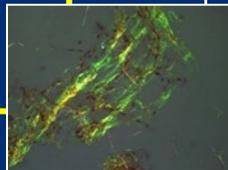


**Light Chains**  
**delle Ig**



proteina

**AL**



Produzione **in eccesso**  
di proteine normali

Produzione  
**di** proteine mutate

STIMOLO



sconosciuto  
(carcinogeno ?)



mutazione  
genetica



Precursore solubile:  
Proteina  
"misfolded"

**Light Chains**  
**delle Ig**

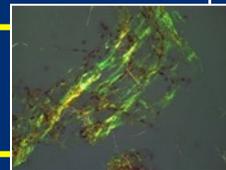
**Transtiretina**



**Fibrille**  
**insolubili**

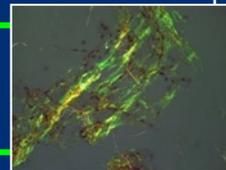
proteina

**AL**



proteina

**TTRm**



Produzione in eccesso  
di proteine normali

Produzione  
di proteine mutate

STIMOLO

sconosciuto  
(carcinogeno ?)

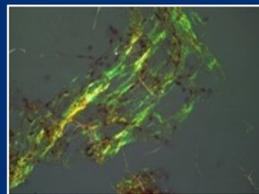
mutazione  
genetica



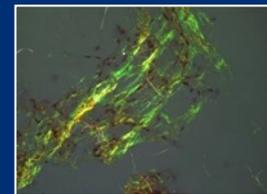
**Identica caratterizzazione istologica**

**Fibrille  
insolubili**

**AL**

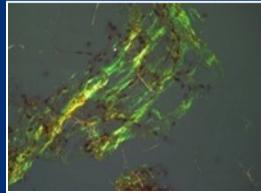


**TTRm**

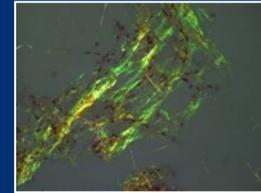


# Diversità di organi e apparati coinvolti

Fibrille  
insolubili



AL



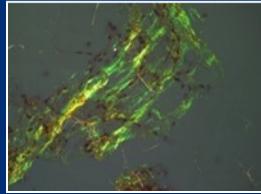
TTRm



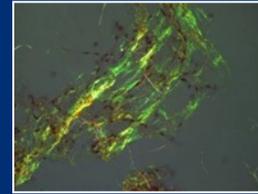
Differenti modalità di esordio

# Diversità di organi e apparati coinvolti

Fibrille  
insolubili



**AL**



**TTRm**



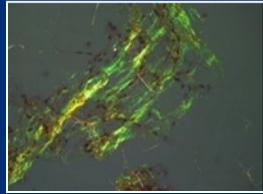
**Differenti etiopatogenesi**

**Malattia  
ematologica**

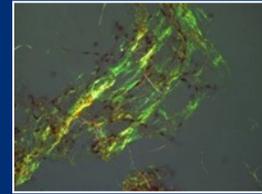
**Malattia  
genetica**

# Diversità di organi e apparati coinvolti

Fibrille  
insolubili



AL



TTRm



**Differenti terapie**



Le modalità di presentazione delle amiloidosi TTR sono molto variabili e dipendono da fattori che possono influenzare l'epoca di esordio clinico, tra cui la mutazione genetica coinvolta e la regione geografica

Cosa è importante  
ri-conoscere per  
l'amiloidosi **TTRm** ?



**A. La mutazione TTR coinvolta**

**B. I sintomi di esordio**

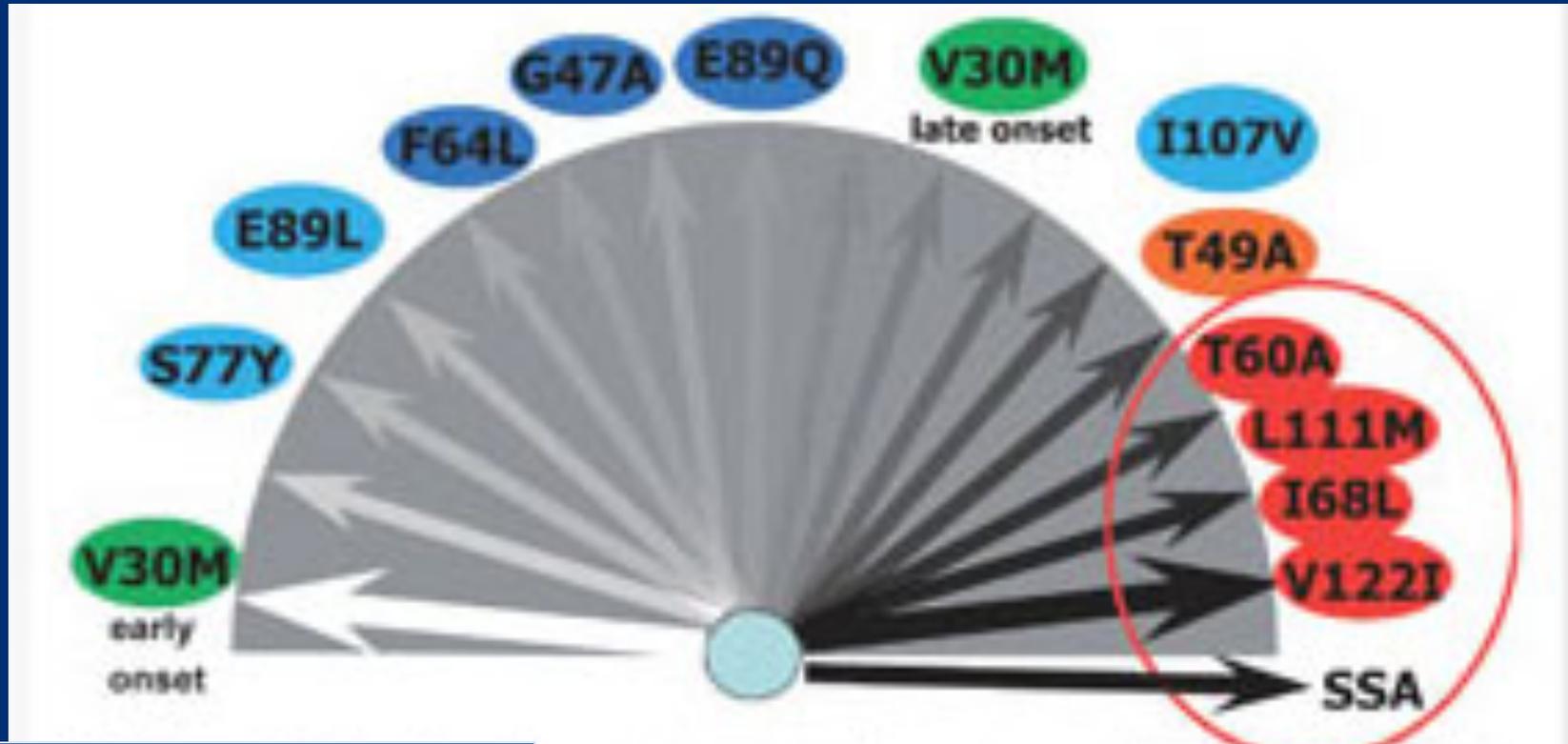
**C. La regione di provenienza**

**A. La mutazione TTR coinvolta**

B. I sintomi di esordio

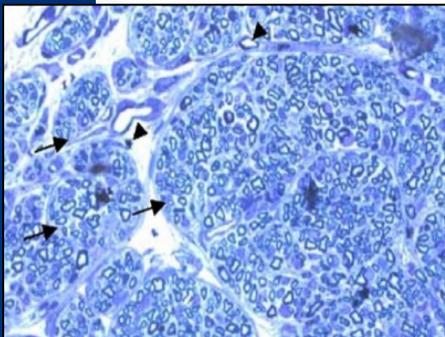
C. La regione di provenienza

# Variabilità di espressione clinica delle diverse mutazioni TTR



«NEUROLOGICO»

«CARDIACO»



Corollario:

**La mutazione coinvolta  
ha influenza sul fenotipo**

A. La mutazione TTR coinvolta

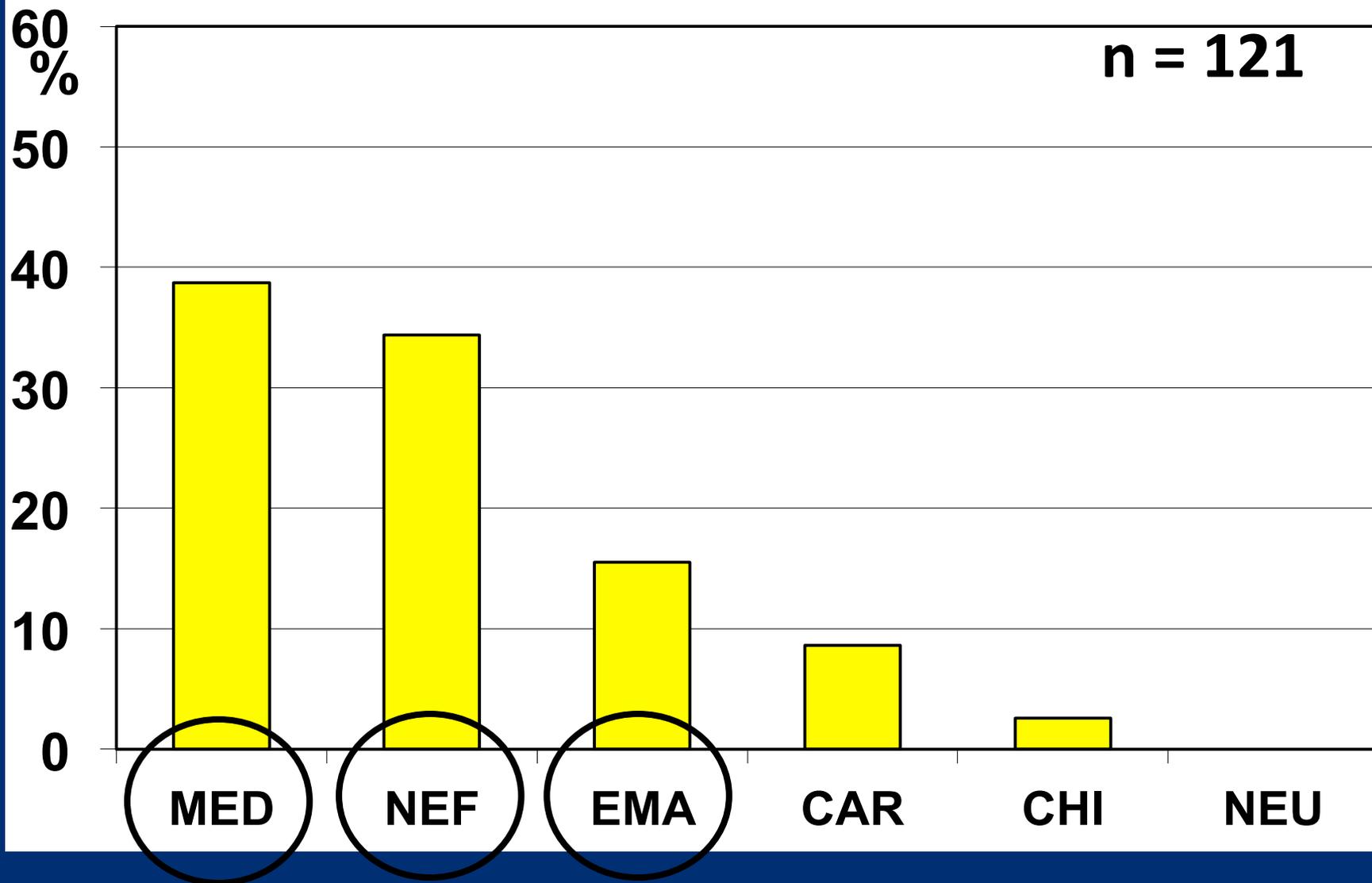
**B. I sintomi di esordio**

C. La regione di provenienza

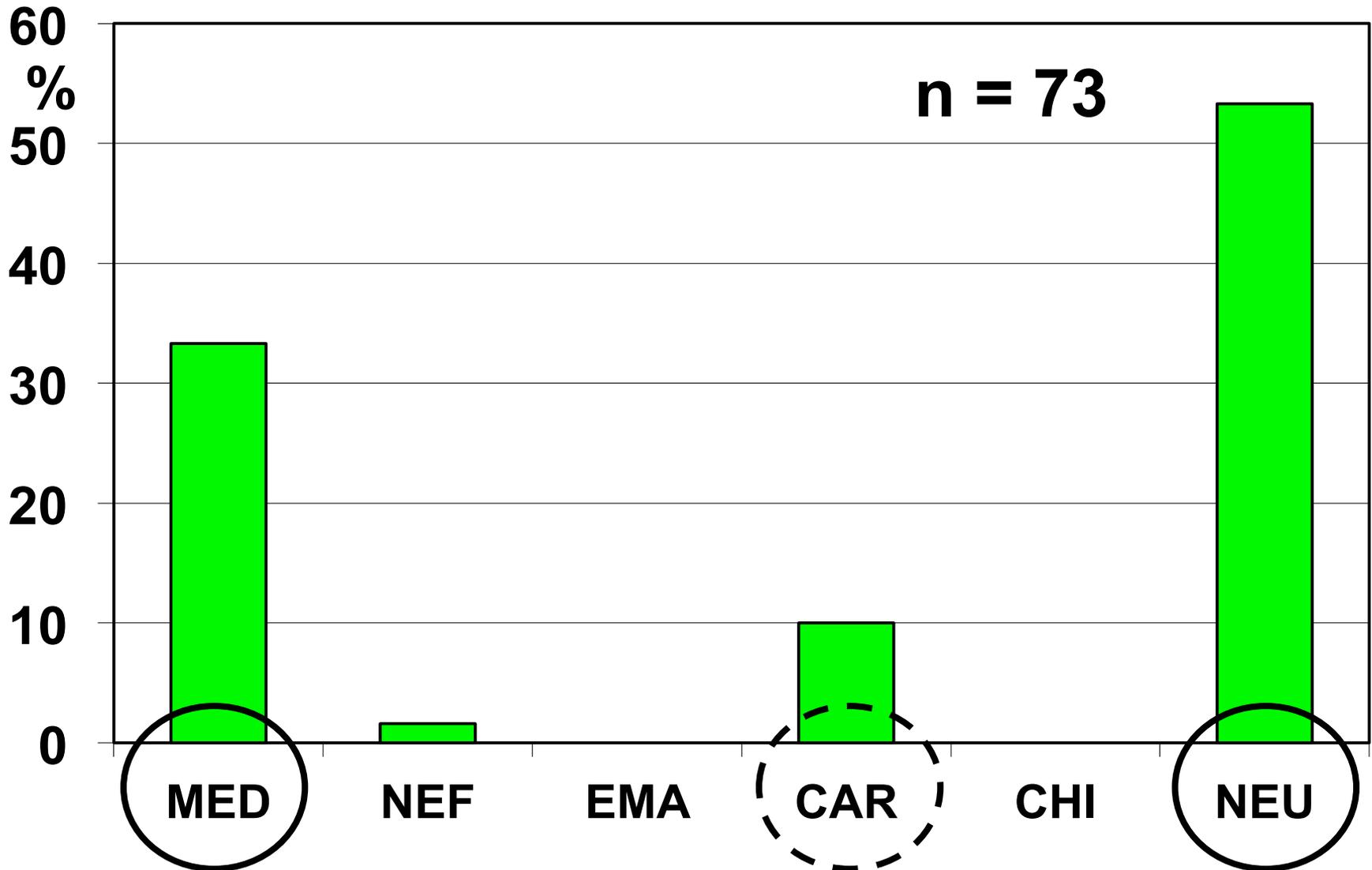
# AL vs TTRm

**I sintomi di esordio determinano il reparto di  
prima diagnosi**

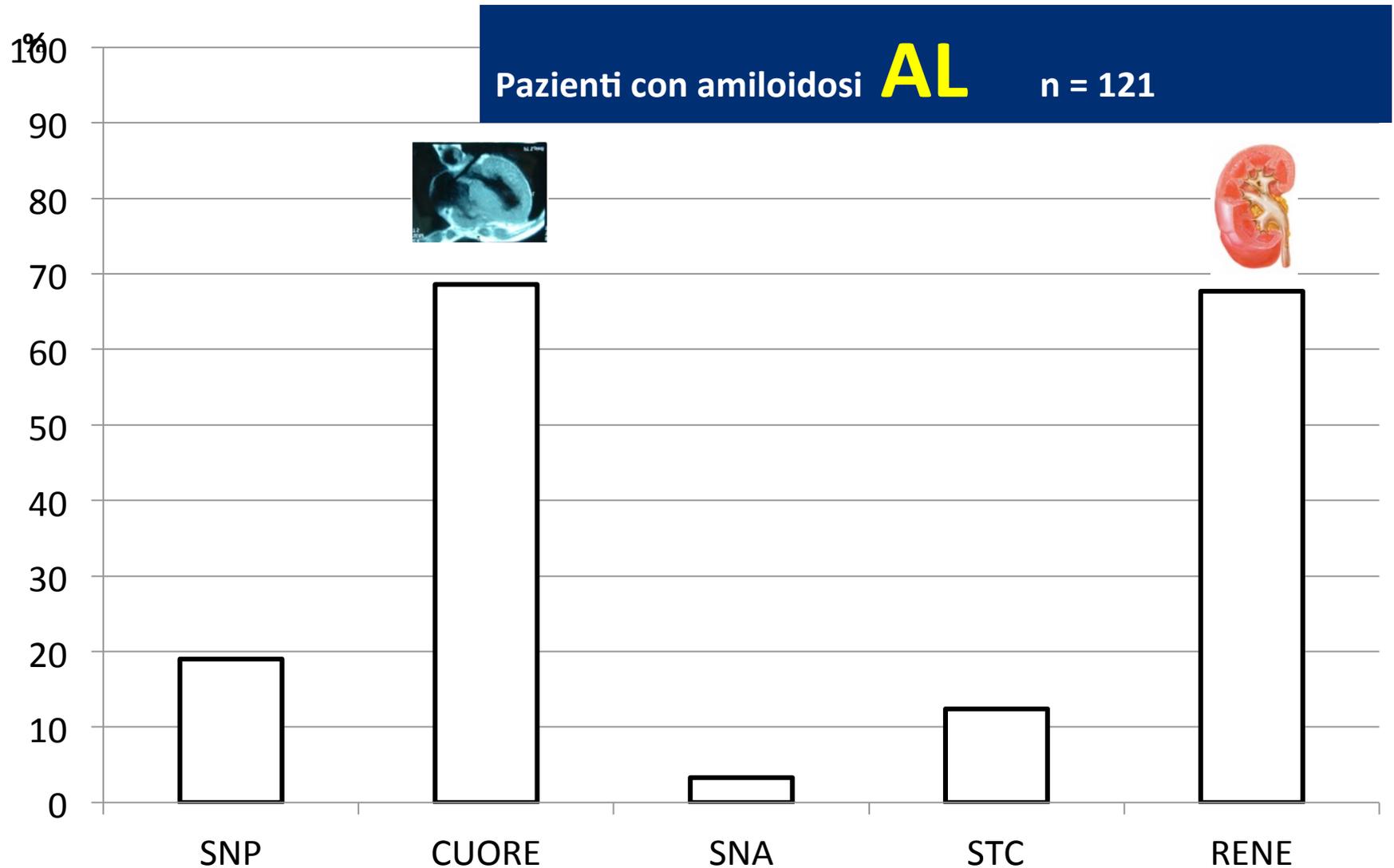
# Reparti di **PRIMA DIAGNOSI** dei pazienti con **amiloidosi AL**



# Reparto di PRIMA DIAGNOSI dei pazienti con amiloidosi TTR

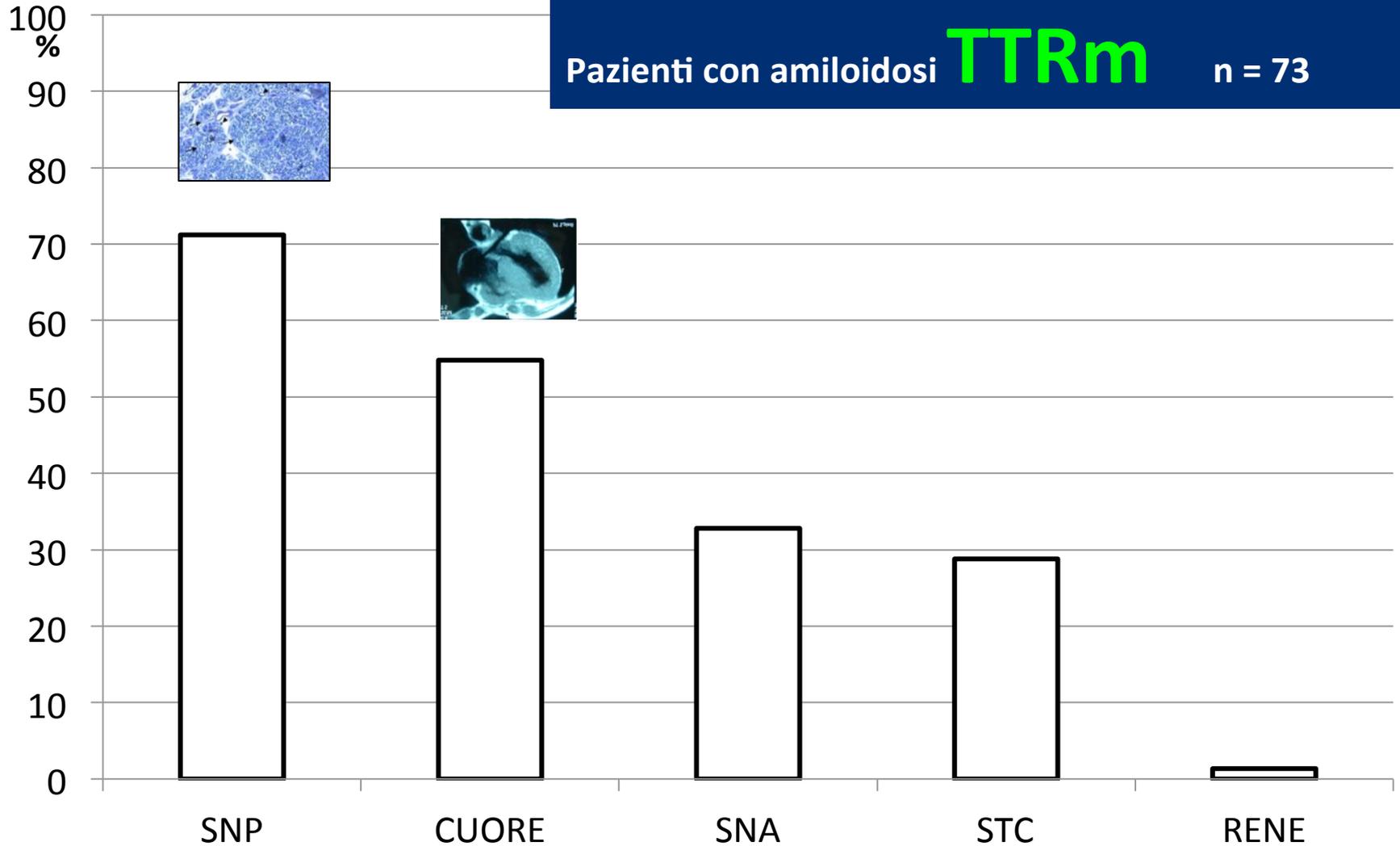


# Interessamento d'organo

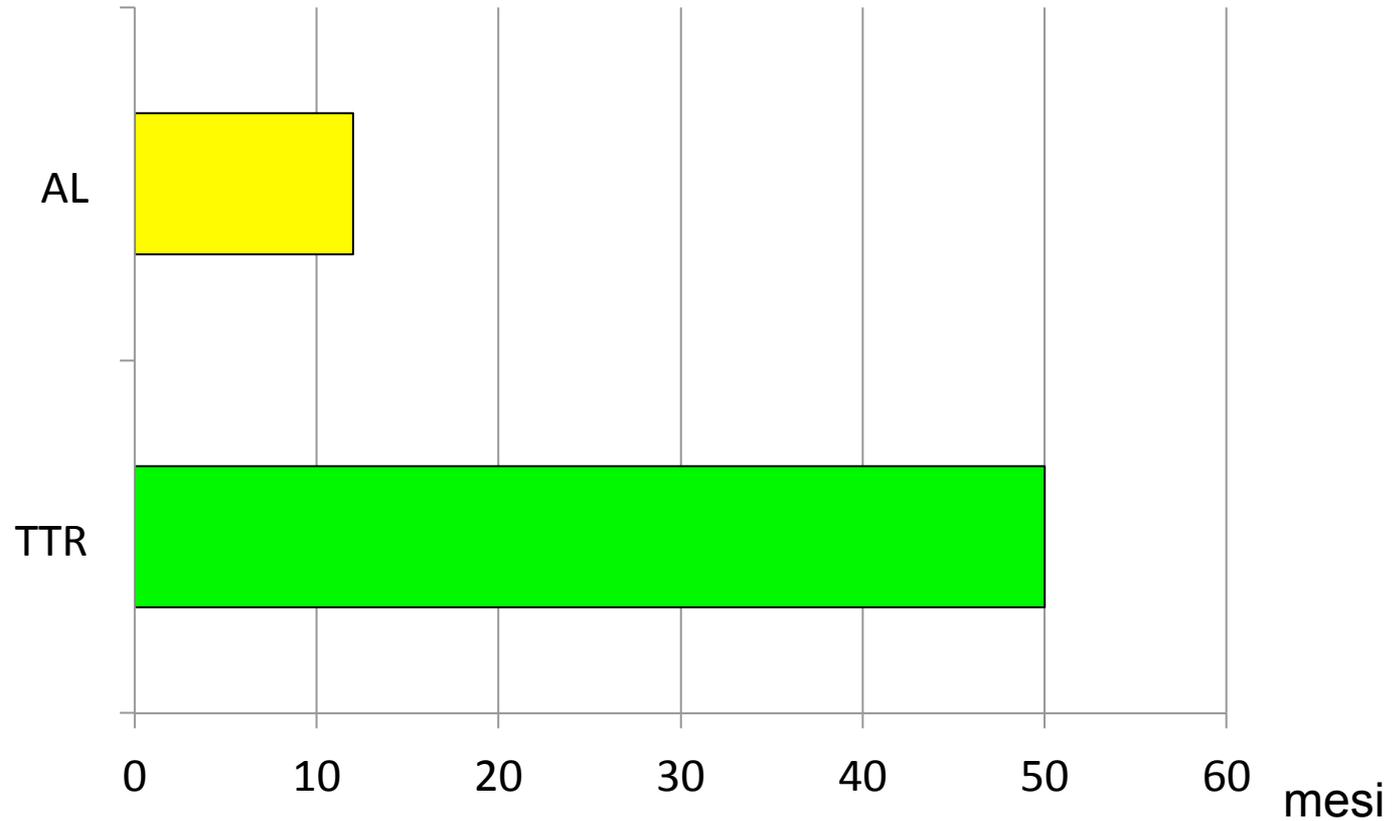


# Interessamento d'organo

Pazienti con amiloidosi **TTRm** n = 73



# Mesi (media) tra l'esordio e la conferma diagnostica



Corollario:

**I sintomi di esordio possono indirizzare l'ipotesi diagnostica del clinico verso il *tipo* di amiloidosi**

A. La mutazione TTR coinvolta

B. I sintomi di esordio

**C. La regione di provenienza**

**La distribuzione mondiale delle mutazioni amiloidogeniche della transtiretina è molto varia:**

**ne sono state segnalate finora più di 100, alcune relativamente più frequenti, altre molto rare**

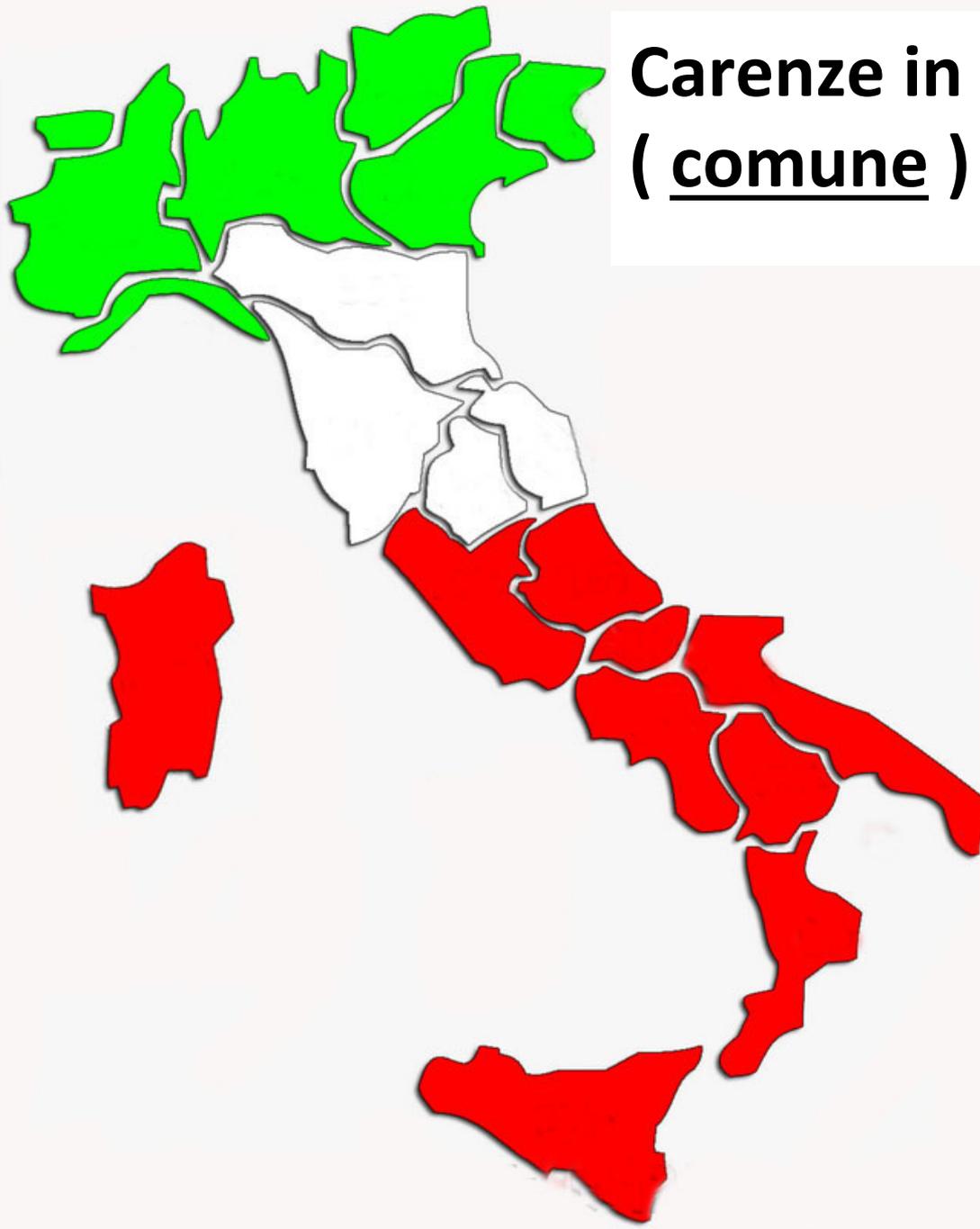
In Italia sono state segnalate circa 20 varianti di TTRm di cui alcune con una significativa maggiore frequenza in aree geografiche ristrette

Corollario:

**L'individuazione della variante della mutazione TTR può essere utile per le indagini di prevalenza territoriale**

**Difficoltà nella raccolta dati**

# Carenze in una registrazione ( comune ) delle ATTR



# Variabilità genetica delle mutazioni TTR in Italia

 Val 30 Met

 Glu 89 Gln

 Ile 88 Leu

 Phe 64 Leu

 Ala 120 Ser

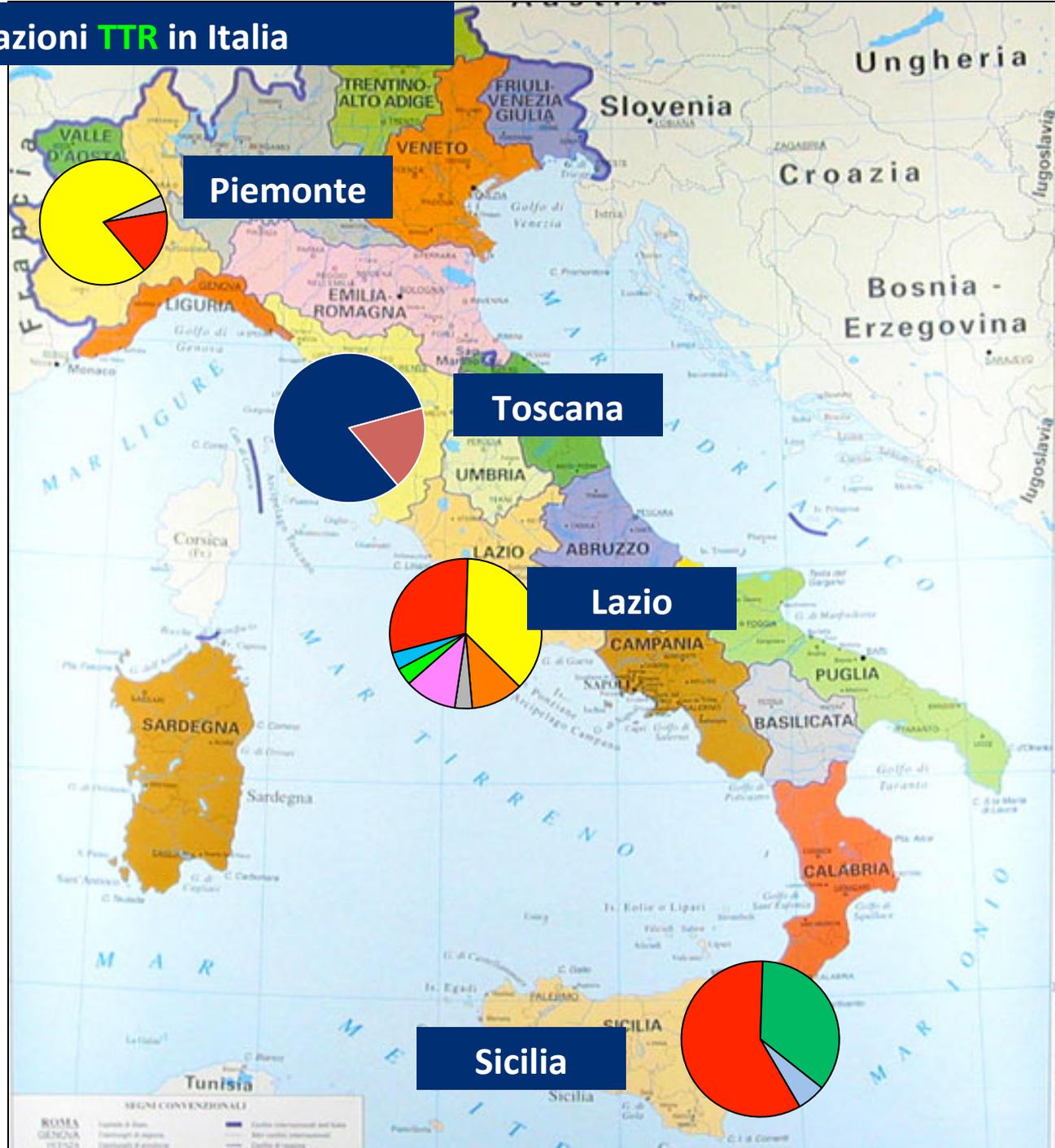
 Ala 109 Ser

 Thr 59 Lys

 Thr 49 Ala

 Ile 88 Leu

 Ala47 Thr



# Qualcosa si conosce....



Piemonte  
Prov. di **Cuneo**



Toscana  
**Appennino Tosco-emiliano**



Lazio  
Prov. di **Latina** e **Frosinone**



Puglia  
Prov. di **Lecce**



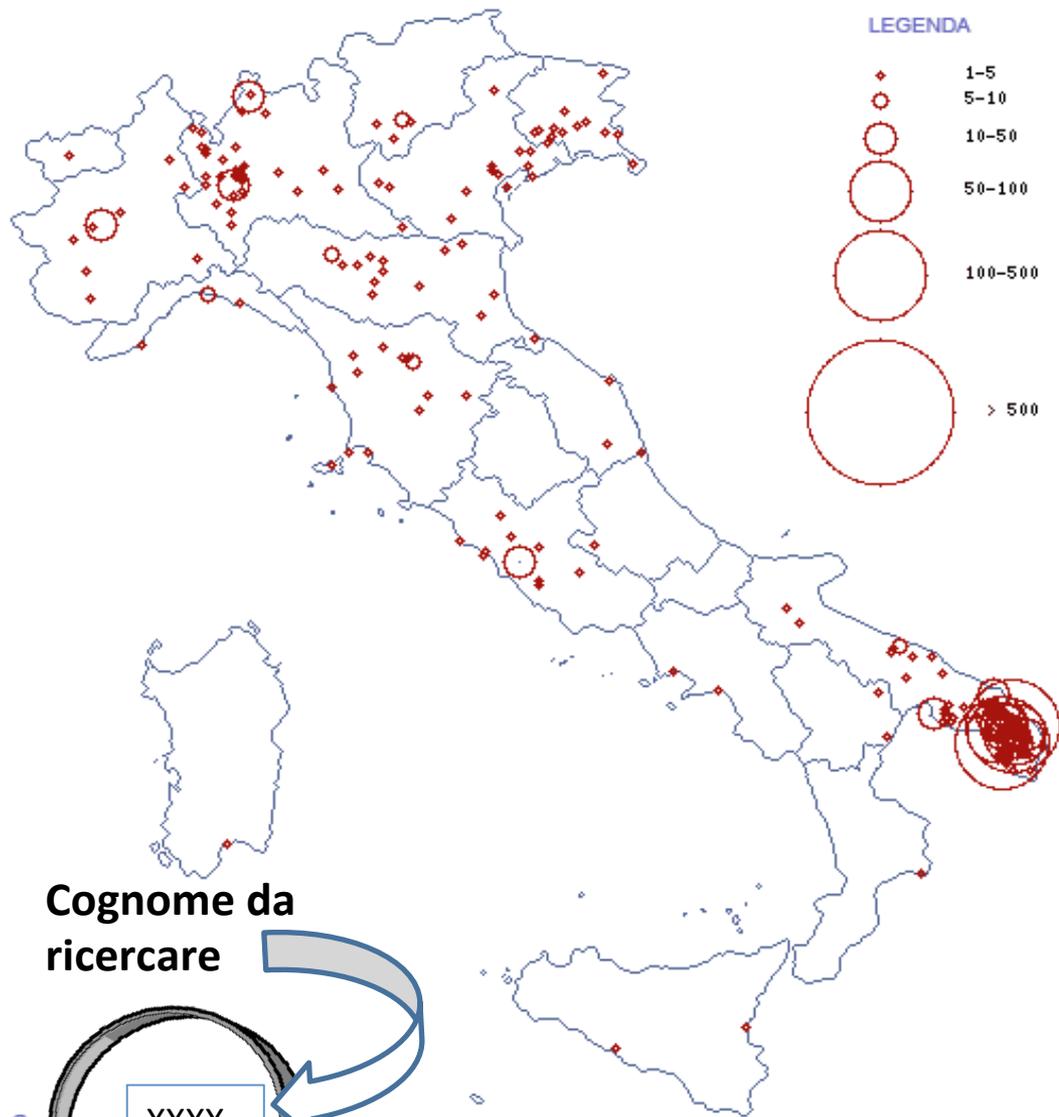
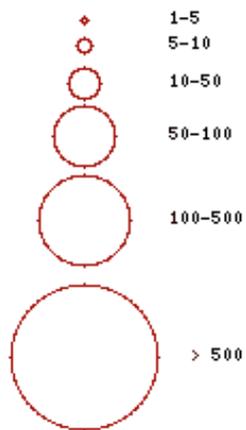
Sicilia  
Prov. di **Siracusa** e  
**Messina**

# Possibili errori di registrazione multipla dello stesso paziente



Il programma **GENS**, disponibile  
on line, fornisce informazioni  
sulla distribuzione dei cognomi  
sul territorio italiano

LEGENDA



Cognome da  
ricercare

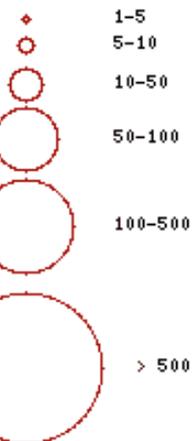


Cognome: XXXX  
Presente in 202 comuni

# Phe 64 Leu



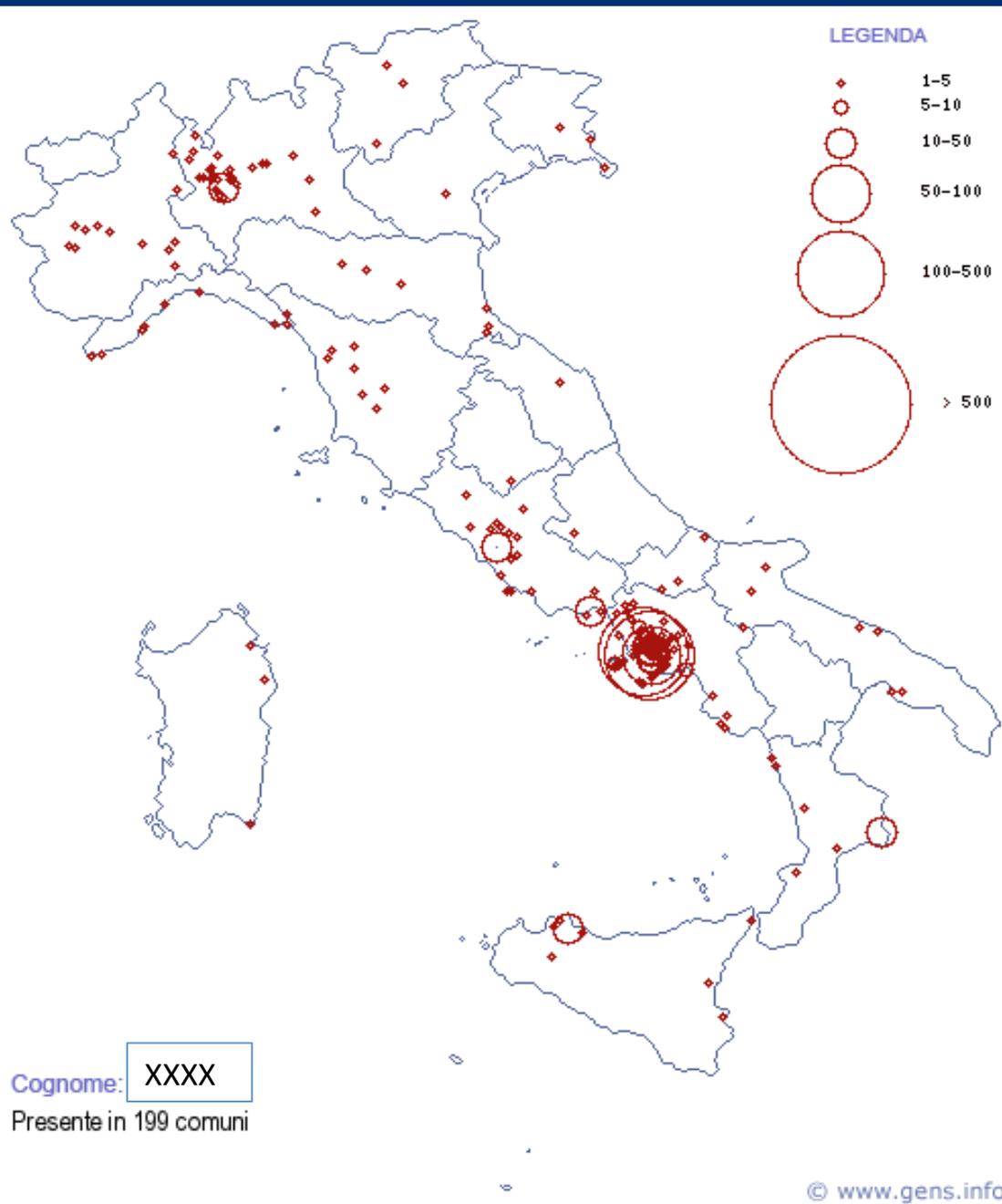
LEGENDA



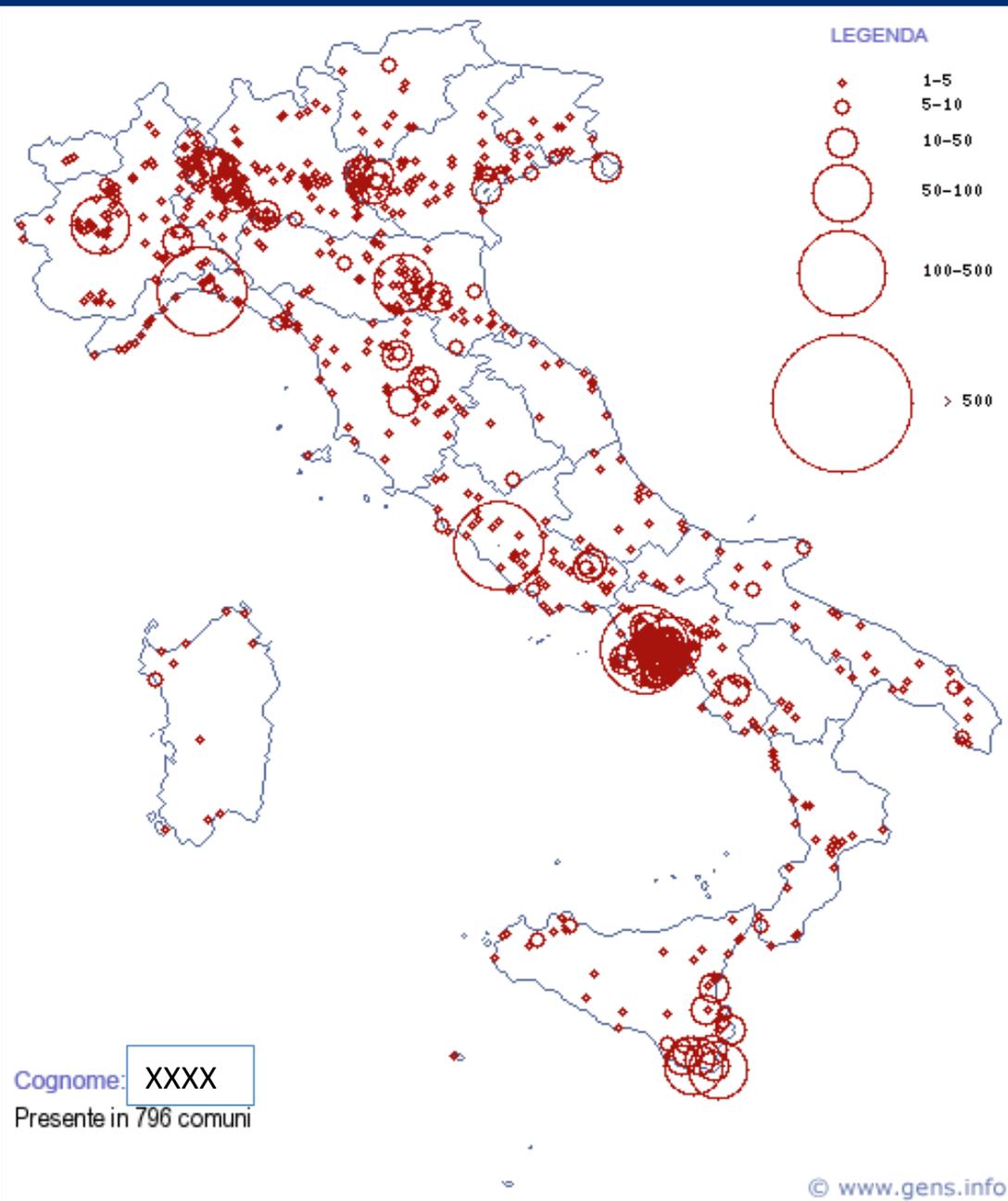
Cognome: XXXXXXXXX

Presente in 88 comuni

# Val 30 Met



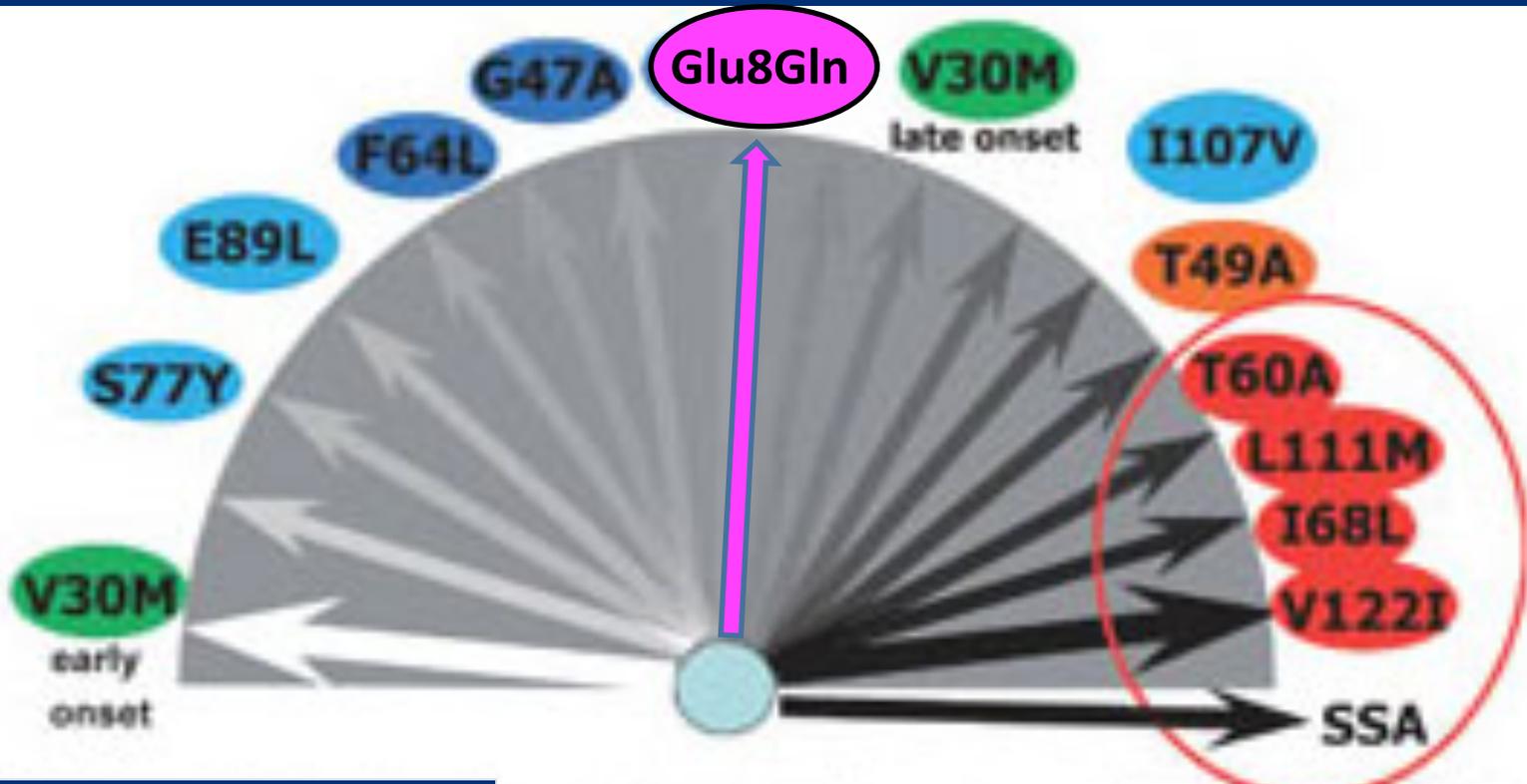
Val 122 Ile



**Glu 89 Gln**

**Come stabilire quale sia la regione  
«fondatrice» di una mutazione TTR ?**

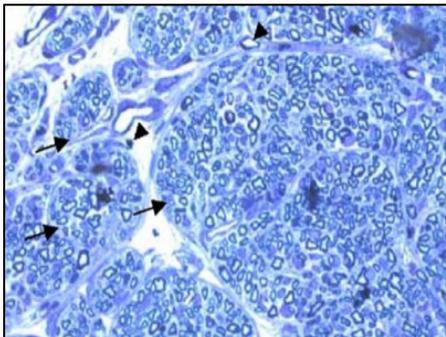
# Variabilità di espressione clinica delle diverse mutazioni TTR

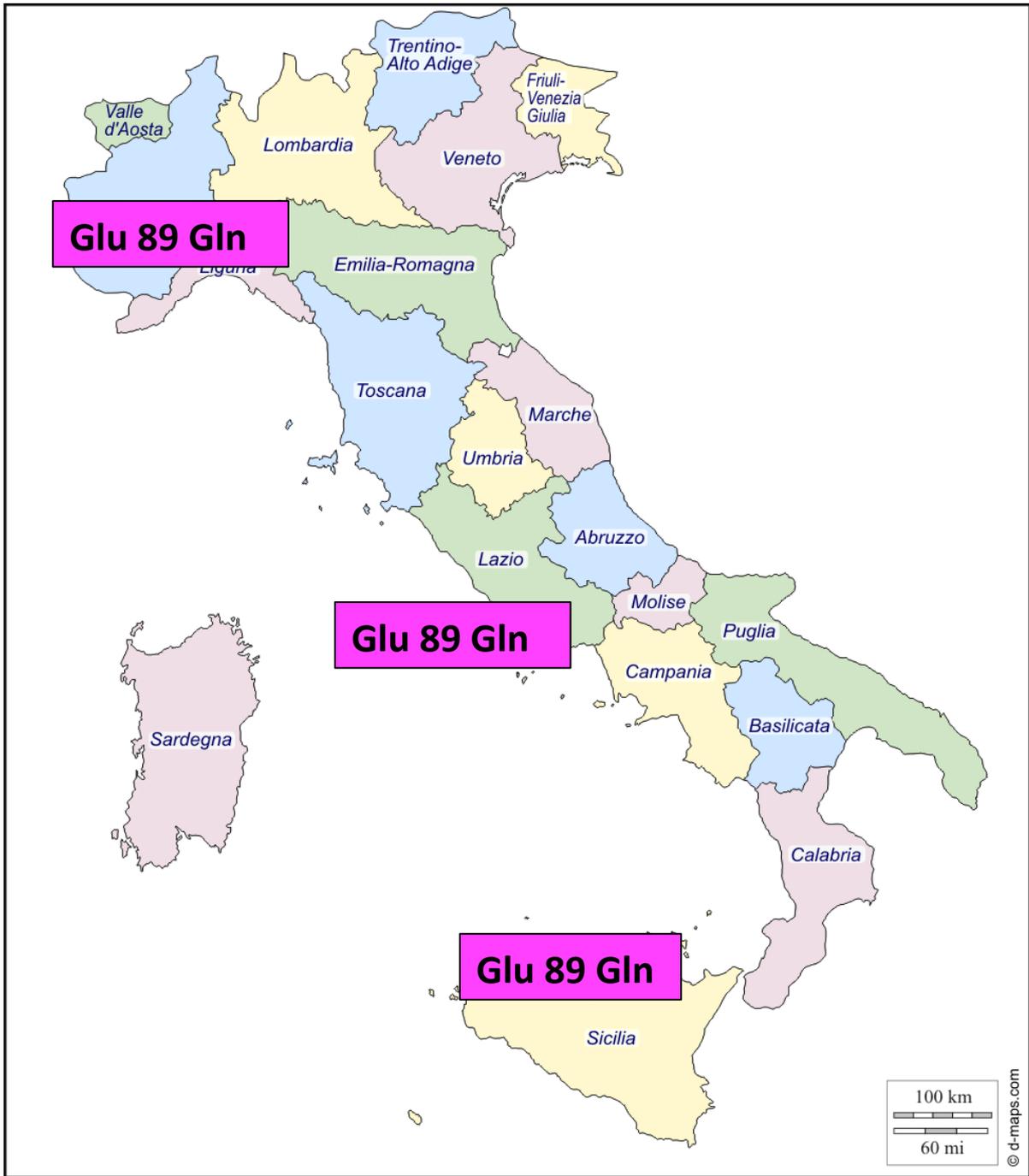


«NEUROLOGICO»

Fenotipo

«CARDIACO»

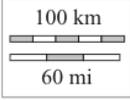




**Glu 89 Gln**

**Glu 89 Gln**

**Glu 89 Gln**



© d-maps.com

# Pazienti con mutazione **Glu 89 Gln** residenti nella regione **LAZIO**

<b>Codice paziente</b>	<b>Città di residenza</b>	<b>Provincia di residenza</b>	<b>Luogo di nascita</b>	<b>Provincia di nascita</b>	<b>Regione di origine della famiglia</b>
<i>FRAARM138</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>MARLUC236</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>MARPAO242</i>	Mentana	<b>RM</b>			
<i>INFMAR238</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>SCACAR160</i>	Ferentino	<b>FR</b>			
<i>CAPGIU240</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>SCARIT254</i>	Ferentino	<b>FR</b>			
<i>SCAGAB256</i>	Ferentino	<b>FR</b>			
<i>SCAELE248</i>	Ferentino	<b>FR</b>			
<i>CALANT248</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>CAPCON237</i>	Roma	<b>RM</b>			
<i>LAPROB159</i>	Roma	<b>RM</b>			



# Pazienti con mutazione **Glu 89 Gln** residenti nella regione LAZIO

Codice paziente	Città di residenza	Provincia di residenza	Luogo di nascita	Provincia di nascita	Regione di origine della famiglia
FRAARM138	Roma	RM			
MARLUC236	Roma	RM	Roma	<b>RM</b>	
MARPAO242	Mentana	RM			
INFMAR238	Roma	RM	Roma	<b>RM</b>	
SCACAR160	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
CAPGIU240	Roma	RM			
SCARIT254	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
SCAGAB256	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
SCAELE248	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
CALANT248	Roma	RM			
CAPCON237	Roma	RM			
LAPROB159	Roma	RM			



# Pazienti con mutazione **Glu 89 Gln** residenti nella regione LAZIO

Codice paziente	Città di residenza	Provincia di residenza	Luogo di nascita	Provincia di nascita	Regione di origine della famiglia
<i>FRAARM138</i>	Roma	RM	Noto	<b>SR</b>	
<i>MARLUC236</i>	Roma	RM	Roma	<b>RM</b>	
<i>MARPAO242</i>	Mentana	RM	Noto	<b>RG</b>	
<i>INFMAR238</i>	Roma	RM	Roma	<b>RM</b>	
<i>SCACAR160</i>	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
<i>CAPGIU240</i>	Roma	RM	Siracusa	<b>SR</b>	
<i>SCARIT254</i>	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
<i>SCAGAB256</i>	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
<i>SCAELE248</i>	Ferentino	FR	Ferentino	<b>FR</b>	
<i>CALANT248</i>	Roma	RM	Noto	<b>SR</b>	
<i>CAPCON237</i>	Roma	RM	Siracusa	<b>SR</b>	
<i>LAPROB159</i>	Roma	RM	Comiso	<b>RG</b>	



# Pazienti con mutazione **Glu 89 Gln** residenti nella regione LAZIO

Codice paziente	Città di residenza	Provincia di residenza	Luogo di nascita	Provincia di nascita	Regione di origine della famiglia
FRAARM138	Roma	RM	Noto	SR	Sicilia
MARLUC236	Roma	RM	Roma	RM	Sicilia
MARPAO242	Mentana	RM	Noto	RG	Sicilia
INFMAR238	Roma	RM	Roma	RM	Sicilia
SCACAR160	Ferentino	FR	Ferentino	FR	Sicilia
CAPGIU240	Roma	RM	Siracusa	SR	Sicilia
SCARIT254	Ferentino	FR	Ferentino	FR	Sicilia
SCAGAB256	Ferentino	FR	Ferentino	FR	Sicilia
SCAELE248	Ferentino	FR	Ferentino	FR	Sicilia
CALANT248	Roma	RM	Noto	SR	Sicilia
CAPCON237	Roma	RM	Siracusa	SR	Sicilia
LAPROB159	Roma	RM	Comiso	RG	Sicilia

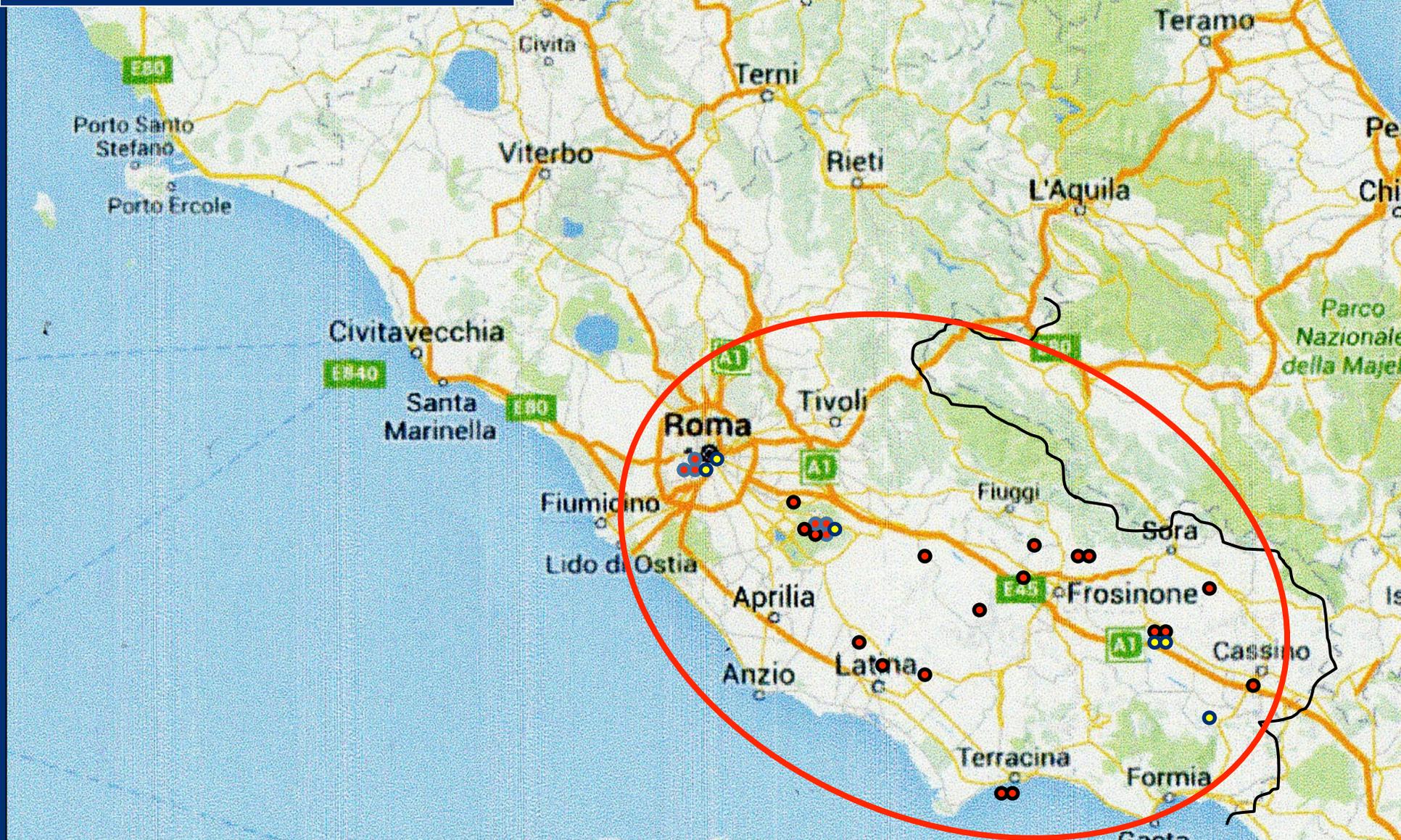




Nella Regione Lazio ....

# Regione Lazio

Pazienti con mutazione **Val30Met**



# Regione Lazio

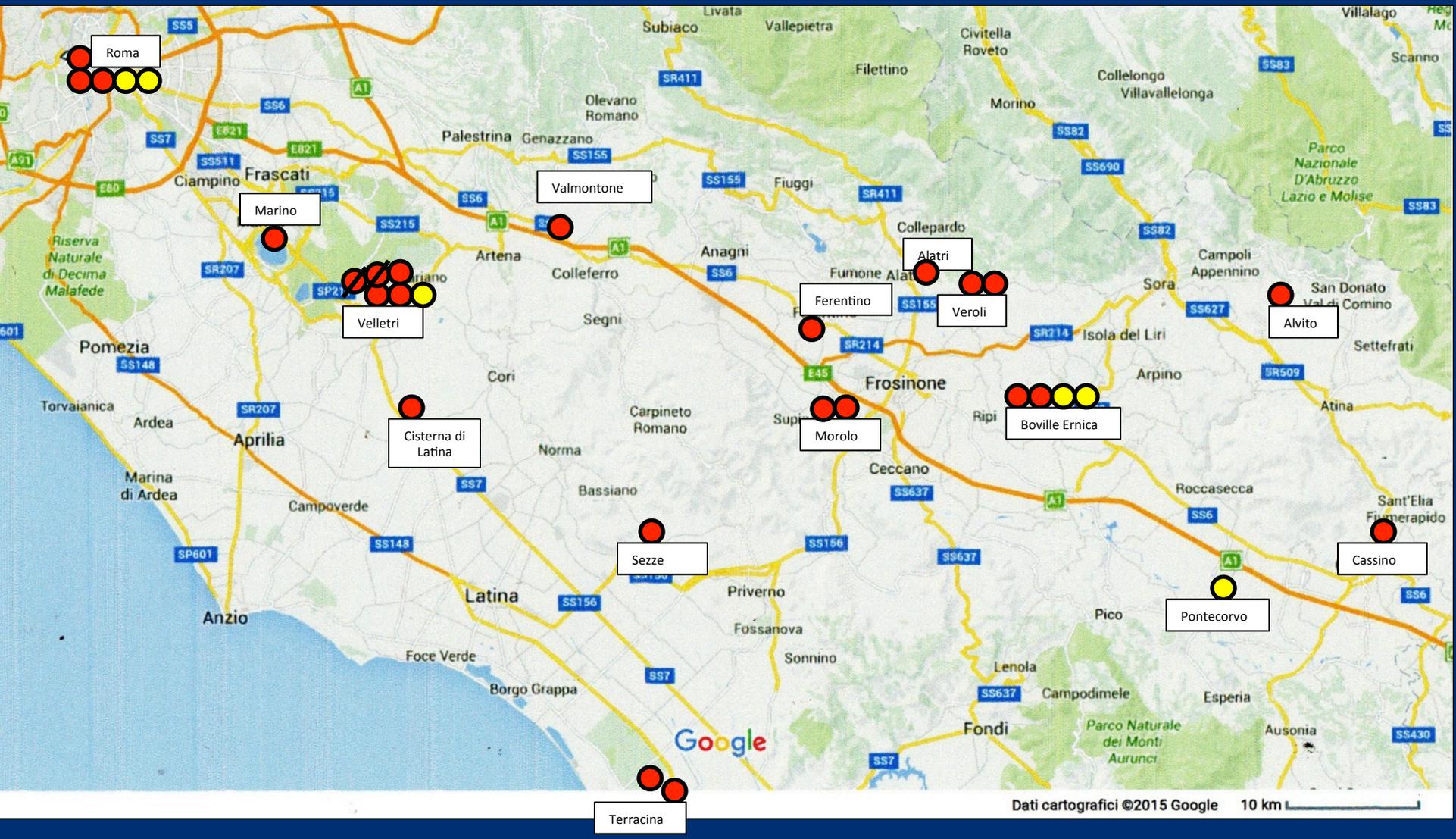
## Pazienti con mutazione Val30Met



Soggetto con mutazione e CON malattia  
Soggetto con mutazione e SENZA malattia

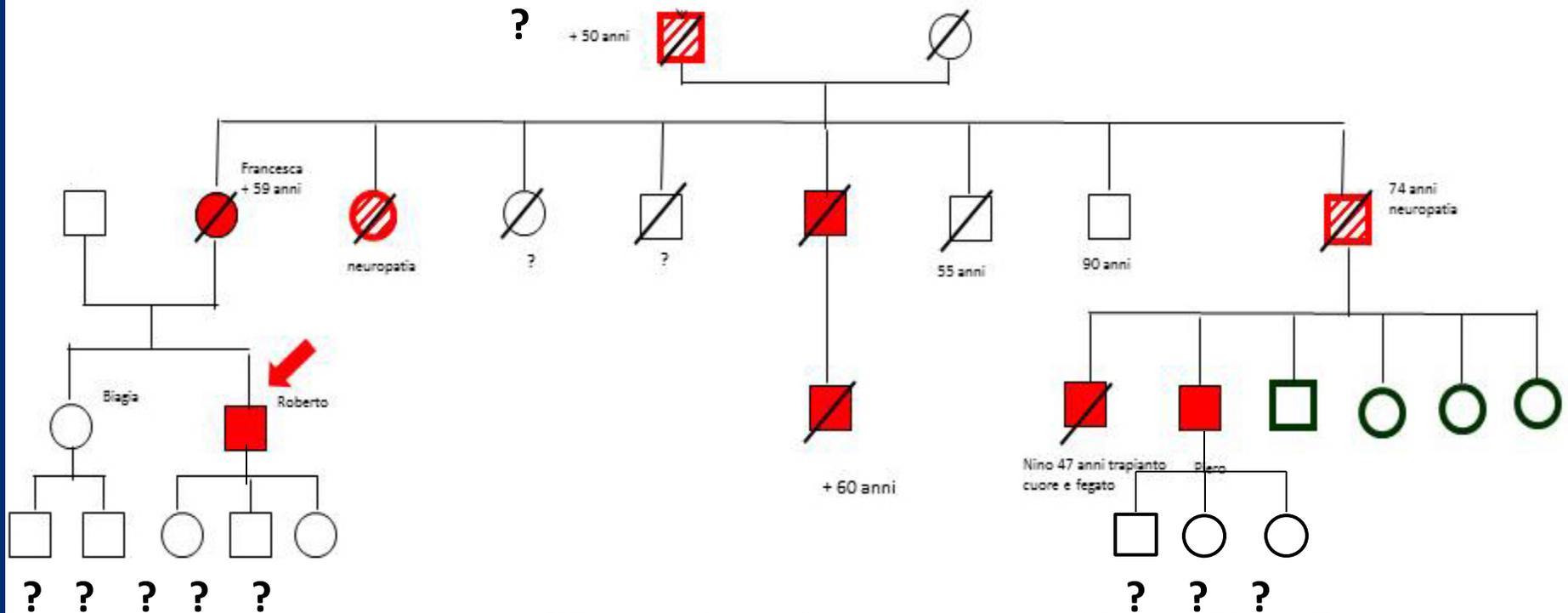


deceduto



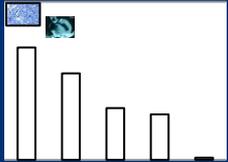
C'è ancora molto da fare ....

# Un esempio

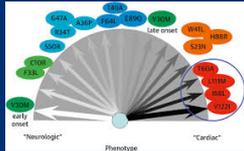


F	M		F	M		F	M	
		Soggetto sano (Non identificato geneticamente)			Soggetto sano (controllo TTR positivo (portatore))			Soggetto malato (controllo TTR positivo) vivente
		Soggetto sano (controllo TTR negativo)			Soggetto probabilmente effetto (informazioni scarse)			Soggetto malato (controllo TTR positivo) deceduto

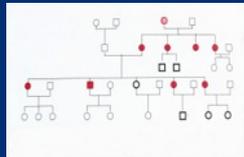
# Conclusioni



- la sintomatologia d'esordio può favorire una diagnosi differenziale precoce tra amiloidosi AL e TTRm



- Il tipo di mutazione coinvolta è implicata nel coinvolgimento d'organo prevalente



- L'individuazione della regione di provenienza della famiglia è utile per il counseling sui familiari

**E' il momento di partire !**

