

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 1</p>	REGIONE LAZIO ASL ROMA I DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO E NUOVO REGINA MARGHERITA DIRETTORE: DOTT.SSA P. CHIERCHINI		 REGIONE LAZIO	
			Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 1 di 16
	PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I		0 DSP-SS-NRM PRO 06	

## INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	2
2.	INQUADRAMENTO .....	2
3.	SCOPO E OBIETTIVO.....	3
4.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
5.	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.....	3
6.	RESPONSABILITÀ.....	4
7.	DIAGNOSI.....	5
8.	LE INDAGINI DI LABORATORIO E STRUMENTALI .....	8
9.	MODALITA' OPERATIVA E PERCORSO OSPEDALIERO .....	10
10.	INDICATORI .....	14
11.	REVISIONE.....	15
12.	RIFERIMENTI.....	15
12.1	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	15
12.2	RIFERIMENTI NORMATIVI.....	16

REVISIONE	DATA	REDATTO	APPROVATO	VERIFICATO
0	05/01/2024	GdL	<p>Dir. UOC SQRM Dott.ssa M. Quintili</p> <p>Dir. Area Direzione Ospedaliera Dott.ssa P. Chierchini</p> <p>Dir. FF UOC Nefrologia e Dialisi - Dott.ssa C. Zaccheo</p> <p>Dir. UOC Ematologia Dott. T. Caravita</p>	<p>Commissario Straordinario Dott. G. Quintavalle</p> <p>Direttore Sanitario Dott. G. D'Agostino</p> <p>Direttore Amministrativo D.ssa R. Volpini</p> <p>Data: _____</p>

### Gruppo di Lavoro

Dr. Tommaso Caravita - Direttore UOSD Ematologia  
Dr.ssa Angela Beatrice Scardovi – Dirigente medico Cardiologia SS e NRM  
Dr.ssa Angela Rago – Dirigente medico UOSD Ematologia  
Dr.ssa Cinzia Zaccheo - Direttore FF UOC Nefrologia e Dialisi  
Dr.ssa Maddalena Piro- UOC Cardiologia SS e NRM  
Dr.ssa Domitilla Russo - UOC Cardiologia SS e NRM  
Dr. Francesco Londrino - UOC Nefrologia e Dialisi  
Dr.ssa Elena Maria Pennisi - UOC Neurologia  
Dr.ssa Francesca Cortese - UOC Neurologia  
Dr.ssa Marianna Brienza - UOC Neurologia

## I. INTRODUZIONE

In riferimento alla Determinazione 19 febbraio 2023, n. G02070, nella quale il Presidio Ospedaliero Santo Spirito è riconosciuto quale COMR Spoke del Policlinico Umberto I, per la patologia rara esenzione RCGI30, collegato al “Centro Malattie Rare Neurometaboliche e Neurologiche”, come richiesto si rappresenta che la denominazione del centro responsabile della presa in carico è Centro Amiloidosi P.O. Santo Spirito -ASL Roma I.

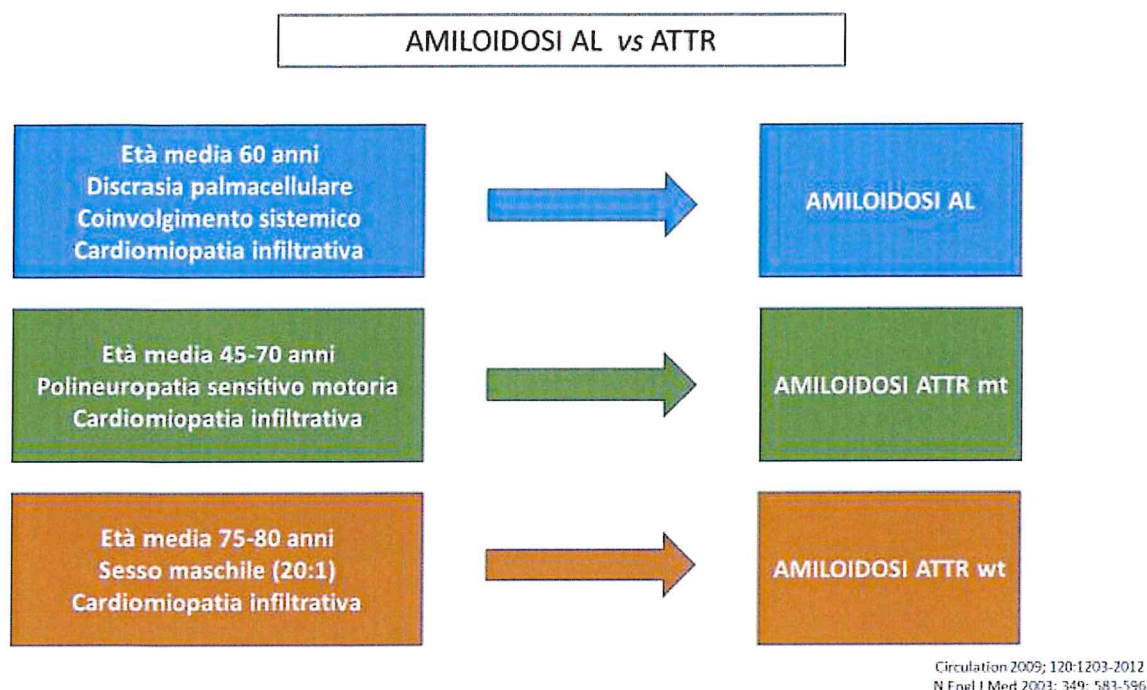
## 2. INQUADRAMENTO

L'amiloidosi è una malattia caratterizzata dall'accumulo patologico in sede extracellulare di fibrille insolubili e resistenti alla proteolisi, derivate dall'alterato ripiegamento di alcune proteine (ne sono note più di 30). Il tipo di miofibrilla determina differenti scelte terapeutiche e variabili risultati a distanza, dal momento che la produzione delle fibrille è dovuta a cause diverse e impegna sedi diverse. Il coinvolgimento cardiaco (definito Amiloidosi Cardiaca - AC) è l'evento prognosticamente più rilevante nella storia naturale della malattia ed è anche la principale causa di morte, più frequentemente secondaria a uno scompenso cardiaco refrattario. I principali precursori proteici responsabili dell'amiloidosi sono:

- **Amiloidosi AL**, precedentemente chiamata “forma primaria”, causata da un eccesso di produzione di catene leggere (LIGHT) delle immunoglobuline da parte di un clone plasmacellulare;
- **Amiloidosi da accumulo di transtiretina (TTR)**, causata dal ripiegamento anomalo della transtiretina, una proteina prodotta principalmente dal fegato e preposta al trasporto della vitamina A e della tiroxina. Tale ripiegamento anomalo dipende o da una mutazione sul gene che la codifica (TTR mutata, TTRm) o da un alterato funzionamento dei sistemi catabolici, principalmente legato all'età, che ne provoca l'accumulo e dunque il deposito (TTR wild type, TTRwt);
- **Amiloidosi AA**, causata da un eccesso di produzione di una proteina della fase acuta “infiammatoria”, nel corso di processi infettivi o infiammatori cronici da parte di cellule del fegato o dai monociti/macrofagi circolanti (variante molto rara nei paesi industrializzati dove sono facilmente disponibili farmaci antiinfiammatori/ immunosoppressori/antibiotici).

La diversa patogenicità dei precursori si riflette nel divario tra i tassi di sopravvivenza media dal momento dell'insorgenza dello scompenso cardiaco in pazienti non trattati: tra 6 e 12 mesi nella AL e tra 24 e 42 mesi nella ATTR.

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 2 di 16
---	------------------------	--------------------------	--------------



La **Tabella I** mette a confronto i due tipi di amiloidosi di più frequente riscontro

### 3. SCOPO E OBIETTIVO

Il percorso per l'amiloidosi cardiaca mira a garantire efficienza e tempi brevi per la diagnosi, l'inizio della terapia mirata e la collaborazione interdisciplinare tra i vari professionisti coinvolti. Le modalità operative riportate nel presente documento fanno riferimento alla gestione del paziente dal momento della presa in carico in Ematologia, Cardiologia, Nefrologia e Neurologia presso le diverse sedi della ASL Roma I.

### 4. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il percorso è rivolto ai pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca che accedono alle varie strutture ed ambulatori della ASL Roma I e coinvolge gli operatori della UOSD Ematologia, della UOC di Cardiologia Santo Spirito-Nuovo Regina Margherita (SS-NRM), della UOC di Neurologia, della UOC di Nefrologia e altri professionisti funzionali ai singoli problemi del paziente e dell'organizzazione.

### 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

2D, bidimensionale

AC: amiloidosi cardiaca

AL: amiloidosi da catene leggere

AV: atrio-ventricolare

ATTR: amiloidosi da transtiretina

ATTRm/mt: amiloidosi da transtiretina mutata

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 3 di 16
---	---------------------	-----------------------	--------------

ATTRwt: amiloidosi da transtiretina wild type

Cl: cloro

CMR: risonanza magnetica cardiaca

ECV: volume extracellulare

EGDS: esofagostroduodenoscopia

ECG: elettrocardiogramma

IV : intraventricolare

K: potassio

LGE: captazione tardiva di gadolinio

MGUS: gammopatia monoclonale di significato incerto

Na: sodio

NT-ProBNP o BNP: frammento amino-terminale del peptide natriuretico cerebrale/tipo B o peptide natriuretico cerebrale/tipo B

PA: pressione arteriosa

## 6. RESPONSABILITÀ

I responsabili clinici del Centro sono:

Dr.ssa Angela Beatrice Scardovi	<a href="mailto:angela.scardovi@aslroma1.it">angela.scardovi@aslroma1.it</a>	UOC Cardiologia SS e NRM
Dr.ssa Angela Rago	<a href="mailto:angela.rago@aslroma1.it">angela.rago@aslroma1.it</a>	UOSD Ematologia

I professionisti afferenti al Centro sono:

Dr. Tommaso Caravita	<a href="mailto:tommaso.caravita@aslroma1.it">tommaso.caravita@aslroma1.it</a>	Resp. UOSD Ematologia
Dr.ssa Cinzia Zaccheo	<a href="mailto:cinzia.zaccheo@aslroma1.it">cinzia.zaccheo@aslroma1.it</a>	Direttore UOC Nefrologia e Dialisi
Dr.ssa Maddalena Piro	<a href="mailto:maddalena.piro@aslroma1.it">maddalena.piro@aslroma1.it</a>	UOC Cardiologia SS e NRM
Dr.ssa Domitilla Russo	<a href="mailto:domitilla.russo@aslroma1.it">domitilla.russo@aslroma1.it</a>	UOC Cardiologia SS e NRM
Dr. Francesco Londrino	<a href="mailto:francesco.londrino@aslroma1.it">francesco.londrino@aslroma1.it</a>	UOC Nefrologia e Dialisi
Dr.ssa Elena Maria Pennisi	<a href="mailto:elenamaria.pennisi@aslroma1.it">elenamaria.pennisi@aslroma1.it</a>	UOC Neurologia
Dr.ssa Francesca Cortese	<a href="mailto:francesca.cortese@aslroma1.it">francesca.cortese@aslroma1.it</a>	UOC Neurologia
Dr.ssa Marianna Brienza	<a href="mailto:marianna.brienza@aslroma1.it">marianna.brienza@aslroma1.it</a>	UOC Neurologia

## 7. DIAGNOSI

L'obiettivo primario deve essere quello di arrivare il più precocemente possibile alla diagnosi, per ridurre il fenomeno del deposito fibrillare negli organi ed il conseguente danno strutturale e funzionale. Tuttavia, talvolta la diagnosi può essere complicata per l'aspecificità dei sintomi di presentazione e la sovrapposizione delle manifestazioni fenotipiche con altre forme di cardiopatia più frequenti nella popolazione generale.

### 7.1 Quando sospettare l'amiloidosi

I sintomi della malattia dipendono dagli organi interessati e dal tipo di amiloidosi, in quanto a seconda del tipo cambia il coinvolgimento degli organi. Nello specifico, nell'amiloidosi AL i distretti più colpiti sono il cuore, il rene, il fegato, i tessuti molli e il sistema nervoso periferico e autonomo; nella TTRwt il cuore e i tendini (es. legamento trasverso del carpo); nella TTRm (o TTRmt), invece, sono principalmente interessati il cuore, il sistema nervoso periferico e il sistema nervoso autonomo ed il grado di coinvolgimento di ciascuno dipende dal tipo di mutazione (esistono infatti mutazioni con fenotipo prevalentemente cardiologico, neurologico o misto); raramente il deposito di TTRm si verifica a livello dei reni e del globo oculare.

Il sospetto clinico deve sorgere in presenza di alcuni segni e sintomi che indicano se e quali organi sono interessati. I principali segni sono di seguito elencati:

- *interessamento renale*: presenza di proteinuria isolata o una sindrome nefrosica con albuminuria superiore a 0.5 g/24 ore, con o senza insufficienza renale, soprattutto in presenza di una componente monoclonale nota;
- *interessamento epatico*: presenza di epatomegalia inspiegata (infrequente invece la splenomegalia), associata solitamente ad aumento della fosfatasi alcalina e delle gamma-GT;
- *interessamento cardiaco*: in genere è identificato nel momento in cui si manifestano segni e sintomi di scompenso a frazione d'eiezione preservata, quali dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo, edema periferico, epatomegalia, ascite, turgore giugulare; questi segni e sintomi tuttavia si sviluppano tipicamente nelle fasi avanzate della malattia, mentre negli stadi iniziali il coinvolgimento cardiaco può essere clinicamente silente o paucisintomatico; è possibile identificarlo precocemente andando a ricercare le cosiddette "red flags" cardiache ed extracardiache come descritto nella Figura 1. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida e al "position statement" del Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases della Società Europea di Cardiologia (ESC);
- *interessamento del sistema nervoso periferico*: parestesie sensitivo-motorie agli arti inferiori "a calza" ed agli arti superiori "a guanto", che si estendono progressivamente in senso centripeto;
- *interessamento del sistema nervoso autonomo*: ipotensione posturale, disgeusia, disfunzione erettile, disfonia, alterazioni della sudorazione, incontinenza sfinterica;
- *interessamento dell'apparato gastro-enterico*: macroglossia, dimagrimento non spiegato, alterazioni dell'alvo in senso diarroico o stitico, malassorbimento;
- *interessamento cutaneo*: un segno caratteristico (ma raro) è la porpora peri-orbitale, ovvero la comparsa

di macchie di colore rosso intorno agli occhi; ecchimosi del cavo orale;

- *interessamento ematologico* (per la forma AL): presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria all'immunofissazione con aumento delle catene leggere libere kappa e lambda, con o senza diagnosi di mieloma multiplo;
- *interessamento ortopedico* (prevalentemente per la forma TTR): tunnel carpale, stenosi del canale lombare, rottura del capo lungo del tendine bicipite (segno di Popeye).

Inoltre, è opportuno sospettare l'amiloidosi in presenza di familiarità per cardiomiopatie, nefropatie o neuropatie periferiche.

SOSPETTO DI AMILOIDOSI CARDIACA. RED FLAGS					
Red flags extracardiaci			Red flags cardiaci		
Clinici	Polineuropatia periferica	AL, ATTR	Clinici	Ipotensione o normalizzazione di PA	AL, ATTR
	Disautonomia, alteraz sensorio	AL, ATTR	Laboratorio	Aumento eccessivo di NT-proBNP	AL, ATTR
	Macroglossia	AL		Livelli elevati di troponina	AL, ATTR
	Sdr tunnel carpale bilaterale	ATTR	ECG	Ridotto voltaggio QRS/massa ratio	AL, ATTR
	Rottura tendine del bicipite	ATTRwt		Pattern pseudoinfartuale	AL, ATTR
	Stenosi del canale lombare	ATTRwt		Disturbi di conduzione AV e IV	AL, ATTR
	Dito a scatto	ATTRwt	2D-Eco	Aspetto granular sparkling miocardio	AL, ATTR
	Depositi vitreali	ATTRv		Aumento spessore biventricolare	AL, ATTR
	Storia familiare	ATTRv		Ridotto strain long. con apical sparing	AL, ATTR
	Lividi cutanei	AL	CMR	LGE subendocardico/transmurale	AL, ATTR
Laboratorio	Proteinuria	AL		Elevati valori di T1 nativo	AL, ATTR
	Insufficienza renale	AL		Aumentato ECV, Anomala cinetica del gadolinio	AL, ATTR

**Figura 1.** "Red flags" extracardiaci e cardiaci che permettono di sospettare la presenza di amiloidosi cardiaca. 2D, bidimensionale; AL, amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR, amiloidosi da transtiretina; AV, atrioventricolare; CMR, risonanza magnetica cardiaca; ECV, volume extracellulare; LGE, captazione tardiva di gadolinio; IV, intraventricolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; wt, wild type; v, variante mutata.

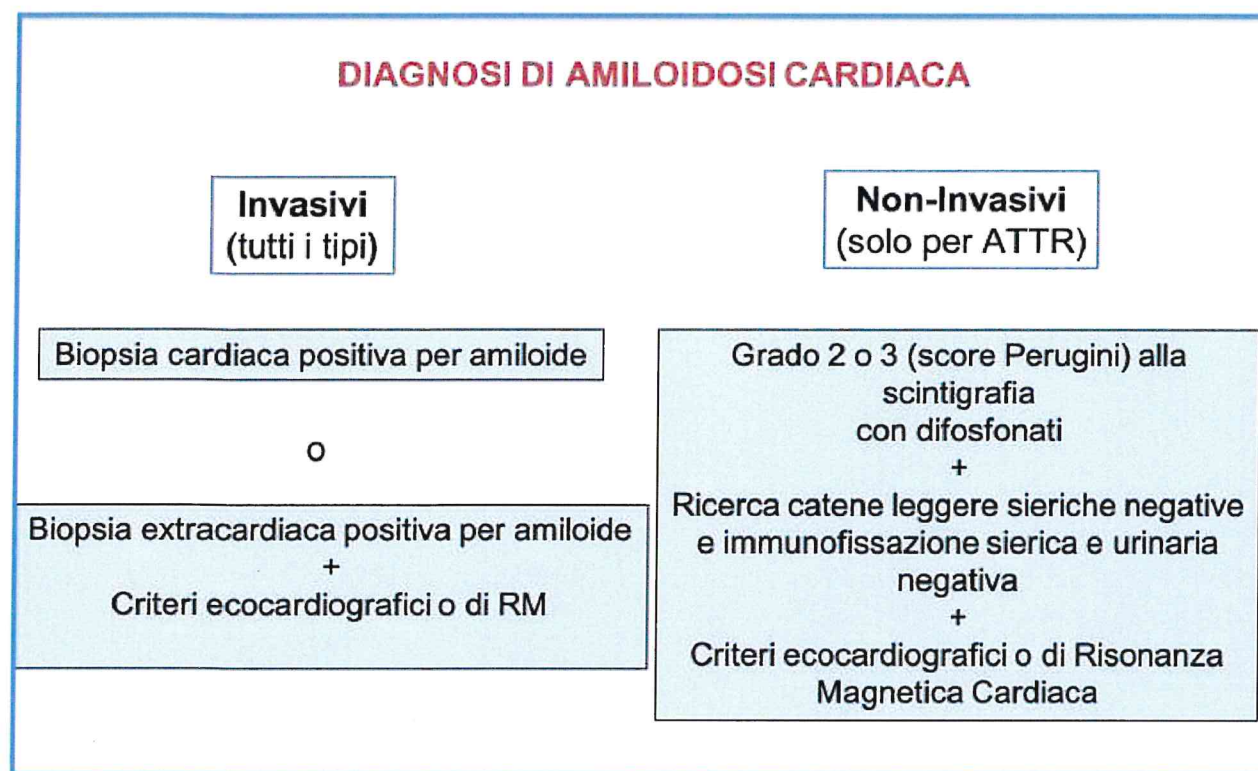
**Figura I.** Elementi che rappresentano le spie per una corretta diagnosi di amiloidosi. Tratta da Chimenti C. et al. G Ital Cardiol 2023;24(2):127-135

I sintomi clinici sono variabili e spesso aspecifici.

- Sintomi sistemici: astenia, dimagrimento;
- Sintomi cardiaci: dispnea, astenia, ipotensione, edemi declivi, tachicardia/cardiopalmo;
- Sintomi apparato urinario: edemi declivi, poliuria/oliguria, stranguria;
- Sintomi gastro-intestinali: diarrea, disgeusia, malassorbimento, pseudo-ostruzione, reflusso gastrico, stipsi;

- Sintomi neurologici: difficoltà di deambulazione, disturbi della sensibilità (parestesie, specialmente tattili e dolorifiche, simmetriche degli arti), sintomi disautonomici (ipotensione posturale, disfunzione erettile ect), sindrome del tunnel carpale.
- Vario: ecchimosi, macroglossia, porpora periorbitale.

La tabella che segue illustra sinteticamente i criteri diagnostici di AC:



**Tabella 2.** Criteri diagnostici invasivi e non invasivi di AC, da Chimenti C et al. G Ital Cardiol 2023;24(2):127-135

## 7.2 Ricercare i depositi di amiloide: tecniche diagnostiche

La tecnica di laboratorio utilizzata per la ricerca di amiloide è quella del rosso Congo, che dà una caratteristica colorazione istologica. Per quanto riguarda il prelievo di campioni di tessuto, la biopsia del grasso periombelicale è sicuramente la tecnica meno invasiva. Nel caso questa non sia possibile, si può effettuare anche una biopsia della mucosa labiale o delle ghiandole salivari. Altre sedi di biopsia possono essere: il rene, il fegato e la biopsia del nervo surale (in caso di neuropatia periferica). La biopsia endomiocardica attualmente è una indagine che va riservata a casi selezionati dal Cardiologo in cui non è possibile effettuare una diagnostica non invasiva. La ricerca del rosso Congo si effettua con l'osservazione al microscopio a luce polarizzata.

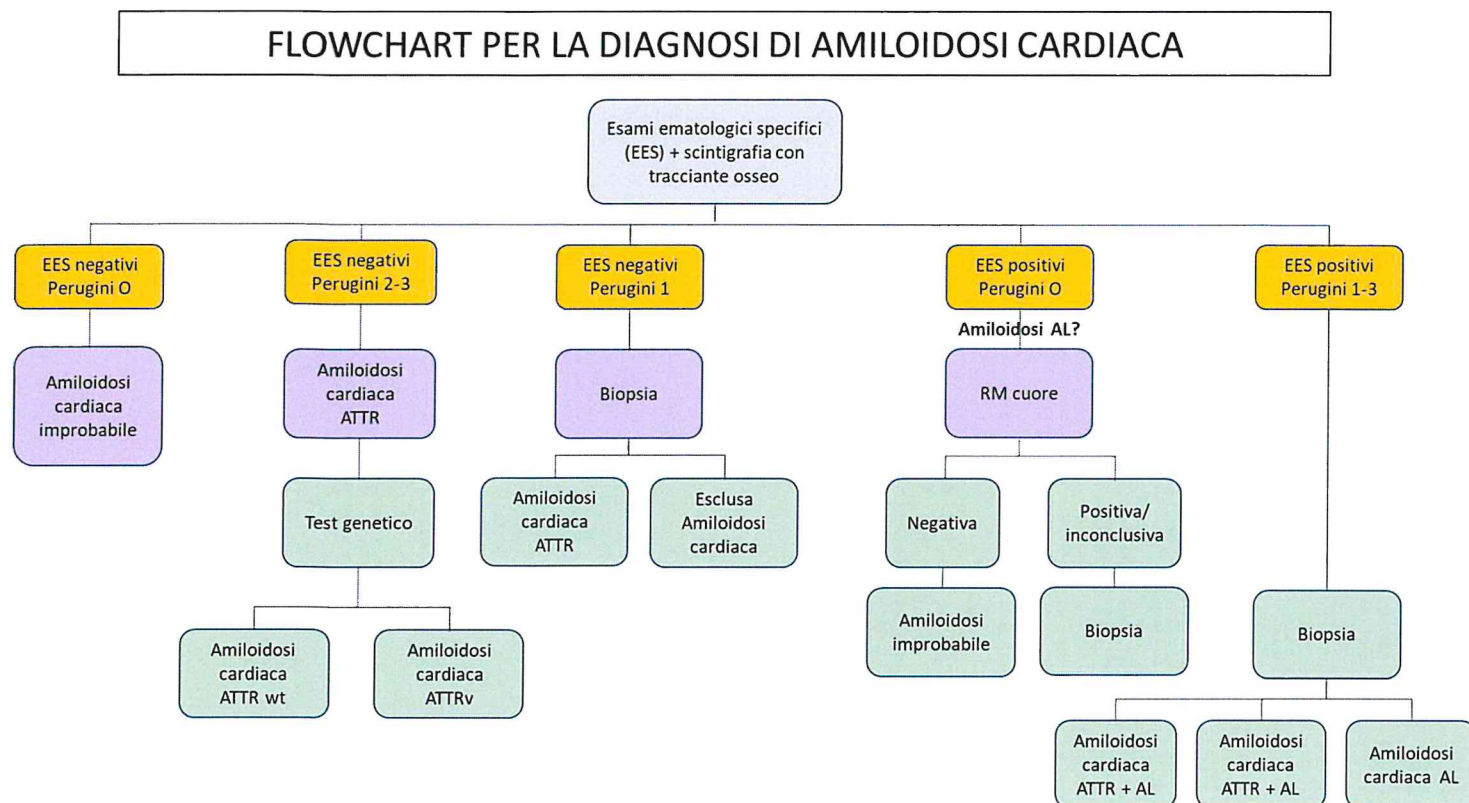
## 7.3 Tipizzazione dei depositi di amiloide

La tipizzazione della natura dei depositi di amiloide è essenziale: una volta identificato il deposito di amiloide,

va caratterizzato ricercando la catena leggera (kappa o lambda) o la transtiretina.

## 8. LE INDAGINI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Nel caso di sospetto clinico, per effettuare la diagnosi è necessario seguire un preciso percorso diagnostico come illustra la flow-chart nella **Figura 2**.

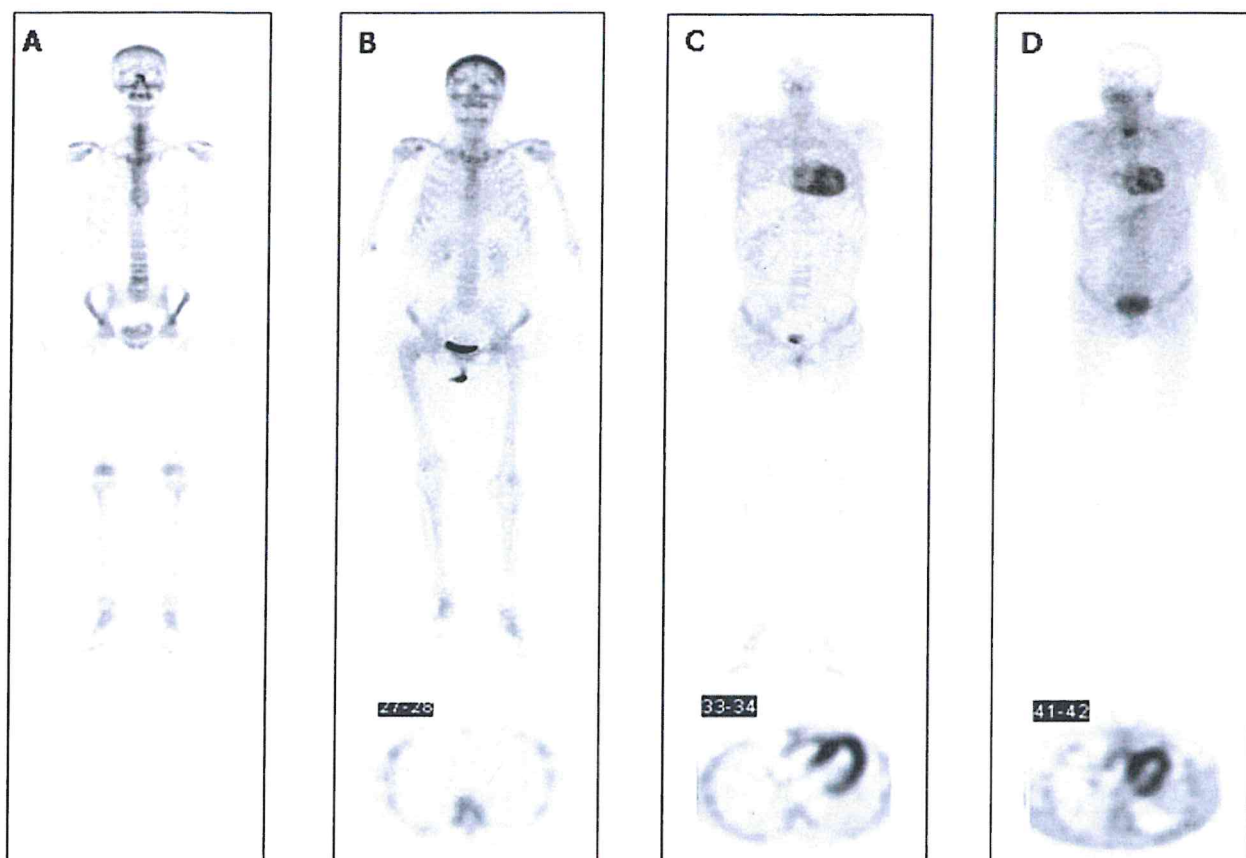


**Figura 2.** Flow-chart per la diagnosi di amiloidosi cardiaca. Modificata da Chimenti C et al. G Ital Cardiol 2023;24(2):127-135

Vanno quindi richiesti i seguenti esami:

- **esami di laboratorio:** per la diagnosi: elettroforesi proteica con immunofissazione sierica, immunofissazione urinaria, dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda; per la valutazione del coinvolgimento d'organo: emocromo, funzionalità renale, elettroliti comprensivi di calcemia, dosaggio delle immunoglobuline (IgG, IgA, IgM),  $\beta$ 2-microglobulina, dosaggio di NT-ProBNP o BNP, troponina, prealbumina.
- **scintigrafia con tracciante osseo:** i traccianti ossei (come il difosfonato) hanno una spiccata affinità per i depositi miocardici di transtiretina e, in misura minore, per i depositi di catene leggere delle immunoglobuline. Questa metodica ha una elevata specificità per la diagnosi di amiloidosi cardiaca da

TTR (a seconda dell'entità della captazione cardiaca si distinguono vari gradi secondo lo score di Perugini, da 0 a 3). In presenza di un Perugini visual score 2 e 3, in assenza di MGUS, è possibile fare la diagnosi senza la necessità di ricorrere alla biopsia miocardica (vedi di seguito "Percorso").



**Figura 3.** Esempi di Visual Perugini Score alla scintigrafia ossea con punteggio da 0 a 3 da destra a sinistra.

**-Esame genetico:** su campione di DNA estratto dal sangue o da brush della mucosa buccale, per la ricerca delle mutazioni sul gene che codificano per la transtiretina, in presenza di una diagnosi di amiloidosi da transtiretina (va prima esclusa la forma AL).

**Per valutare l'interessamento dei vari organi vanno effettuati esami di laboratorio e strumentali specifici:**

- **coinvolgimento cardiaco:** elettrocardiogramma, ecocardiogramma, risonanza magnetica cardiaca. Utile effettuare anche ECG Holter delle 24 ore, test del cammino o six minute walking test, test cardiopolmonare;
- **coinvolgimento neurologico:** esame obiettivo neurologico, esame elettromiografico/elettroencefalografico;
- **coinvolgimento renale:** creatininemia, azotemia, Na, K, Cl, calcio, fosforo, acido urico, esame delle urine, proteinuria delle 24 ore, ecografia renale;

- **coinvolgimento epatico:** fosfatasi alcalina, gamma-GT, transaminasi, bilirubina, ecografia dell'addome;
- **coinvolgimento dell'apparato digerente:** EGDS, colonscopia con biopsie.

In presenza di componente monoclonale ed aumento delle catene leggere libere kappa/lambda, e dunque di sospetto di amiloidosi AL, va effettuata sempre la biopsia osteomidollare e la citogenetica midollare per effettuare la diagnosi.

In caso di un paziente con AC, scintigrafia ossea positiva (verosimile TTR) e componente monoclonale (eventualità non infrequente negli over 75) sarebbe necessario eseguire la biopsia degli organi coinvolti (es. cuore) per tipizzare con precisione il deposito di amiloide. Si può vicariare all'esecuzione della biopsia endomiocardica (se ad alto rischio o in paziente fragile) effettuando la biopsia del grasso peri-ombelicale o delle ghiandole salivari per andare a ricercare e tipizzare l'amiloide (tecniche: immunoistochimica, ricerca in ultrastruttura con immunogold, proteomica).

## 9. MODALITÀ OPERATIVA E PERCORSO OSPEDALIERO

All'interno del ASL Roma I sono stati attivati specifici percorsi per venire incontro alle diverse necessità dei pazienti che presentano numerosi problemi in ambiti specialistici molto diversi tra loro. Nella Figura 4 sono elencate per specialità, i diversi referenti e le modalità di presa in carico. Ci avvaliamo di strutture e specialisti esterni per specifiche esigenze (vedi biopsia miocardica, esami genetici, scintigrafia con tracciante osseo).

### 9.1 Modalità di presa in carico del paziente da parte della UOSD Ematologia:

1. **Ospedale Santo Spirito:** Necessaria impegnativa con sopra riportato "Visita ematologica percorso interno-consulenza ematologica". Con impegnativa, telefonare il lunedì e il giovedì (ore 15-16.30) al numero 06.60108610 per prendere appuntamento. Slot riservato ogni martedì alle ore 8.30.
2. **Ospedale San Filippo Neri:** per prenotare il paziente deve andare al CUP impegnativa per "visita ematologica di controllo" che riporti la seguente dicitura "percorso interno agenda SFN EMA 001".

### 9.2 Modalità di presa in carico del Paziente da parte della UOC di Neurologia PO S. Filippo Neri:

I pazienti saranno valutati in tempi brevi presso Ambulatori clinici dedicati alle Malattie neuromuscolari NE 526 (ogni lunedì pomeriggio) e alle Malattie neurologiche rare NE536 (giovedì pomeriggio). Le prenotazioni, con impegnativa per "prima visita neurologica" con esenzione R99, se non già in possesso di specifica esenzione, e numero di telefono del paziente, verranno fissate tramite la case manager IP Gabriella Del Monte

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 10 di 16
---	------------------------	--------------------------	------------------

(inviando una mail a [gabriella.delmonte@aslroma1.it](mailto:gabriella.delmonte@aslroma1.it) oppure telefonando al numero 0660103799).

L'esame elettromio-neurografico verrà chiesto, tramite percorso interno prioritario dopo la visita neurologica, negli Ambulatori dedicati di Neurofisiologia del San Filippo Neri.

### **9.3 Modalità di presa in carico del Paziente da parte della UOS Cardiologia PO Santo Spirito:**

È presente l'ambulatorio dedicato alle cardiomiopatie dalle ore 8.30 alle ore 12.30 il primo, secondo e terzo mercoledì del mese e dalle ore 14.30 alle ore 16.30 il quarto mercoledì del mese; tel 06.60102153/06.60102157/06.60102264. Per prenotare è necessaria impegnativa per "visita cardiologica + ECG per agenda codice CA 632".

Potranno essere inviati presso tale ambulatorio anche i pazienti con diagnosi certa di amiloidosi AL per effettuare screening cardiologico per valutare presenza di coinvolgimento cardiaco e per il follow up successivo.

Per casi urgenti e con scompenso cardiaco in atto, il paziente può accedere alla prima visita presso l'Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco, attivo tutte le settimane, il lunedì, mercoledì, giovedì, venerdì dalle ore 8.30 alle ore 13.00. Per prenotazione telefonare al numero 06.60102153/06.60102157/06.60102264. Referente ambulatorio infermieristico dedicato: Tiziana Di Giacomo.

I test del cammino e i test cardiopolmonari vengono invece svolti i martedì dalle 8.30 alle ore 13.00.

In occasione della visita cardiologica, è utile far portare in visione al paziente esami ematochimici che includano anche NT-proBNP o BNP e troponina e, se possibile, gli esami ematologici citati precedentemente.

### **9.4 Modalità di presa in carico del Paziente da parte della UOC di Nefrologia dell'Ospedale Santo Spirito:**

Presente l'ambulatorio di cardio-nefrologia (il secondo e il quarto mercoledì del mese dalle 14:00 alle 17:00 – tramite prenotazione CUP con ricetta per visita nefrologica con codice NEF 005) o di immunopatologia (primo e terzo mercoledì del mese – tramite prenotazione CUP con ricetta per visita nefrologica con codice NEF 003). Utile far portare in visione gli esami ematochimici che includano anche: emocromo, creatinina, urea, Na, K, Cl, calcio, fosforo, acido urico, paratormone, dosaggio vitamina D, protidemia, albuminemia, sideremia, transferrina, ferritina, esame delle urine standard, proteinuria delle 24 ore.

### **9.5 Modalità di esecuzione della risonanza magnetica cardiaca presso la UOC di Radiologia Santo Spirito:**

Su indicazione clinico-specialistica cardiologica e mediante l'utilizzo di agende dedicate, verrà comunicato al paziente la data appuntamento per eseguire l'indagine, con impegnativa per "esame cine RM cardiaca (senza o con mdc)".

### **9.6 Modalità di esecuzione della scintigrafia con tracciante osseo**

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 11 di 16
---	------------------------	--------------------------	------------------

Viene effettuata presso la Medicina Nucleare del Policlinico Umberto I - Viale Regina Elena (entrata principale), collocata nell'edificio della Radiologia Centrale, Piano I. L'impegnativa deve riportare la dicitura: "scintigrafia con tracciante osseo per sospetta amiloidosi + visita medico nucleare di controllo". Il paziente concorderà personalmente l'appuntamento con i colleghi telefonando al numero 06 49978590 o 0649978591, orario antimeridiano dal lunedì al venerdì.

### **9.7 Modalità di esecuzione dei test genetici**

Vengono effettuati presso l'Ambulatorio di Genetica Medica dell'Università La Sapienza collocato all'interno dell'ospedale San Camillo nel Padiglione Morgagni (referente: Dott.ssa Irene Bottillo, e-mail: i.bottillo@gmail.com). Il paziente prenoterà personalmente visita genetica con impegnativa "prima visita genetica medica" chiamando o recandosi presso il CUP del S. Camillo. Nel corso della visita esibirà la documentazione completa al medico genetista che prescriverà gli esami specifici (il cardiologo del Santo Spirito prenderà poi contatto diretto con i colleghi genetisti).

### **9.8 Modalità di esecuzione della biopsia osteomidollare e citogenetica midollare**

Effettuabili presso la UOSD Ematologia, verranno programmate direttamente dall'Ematologo.

### **9.9 Modalità di esecuzione della biopsia del grasso periombelicale**

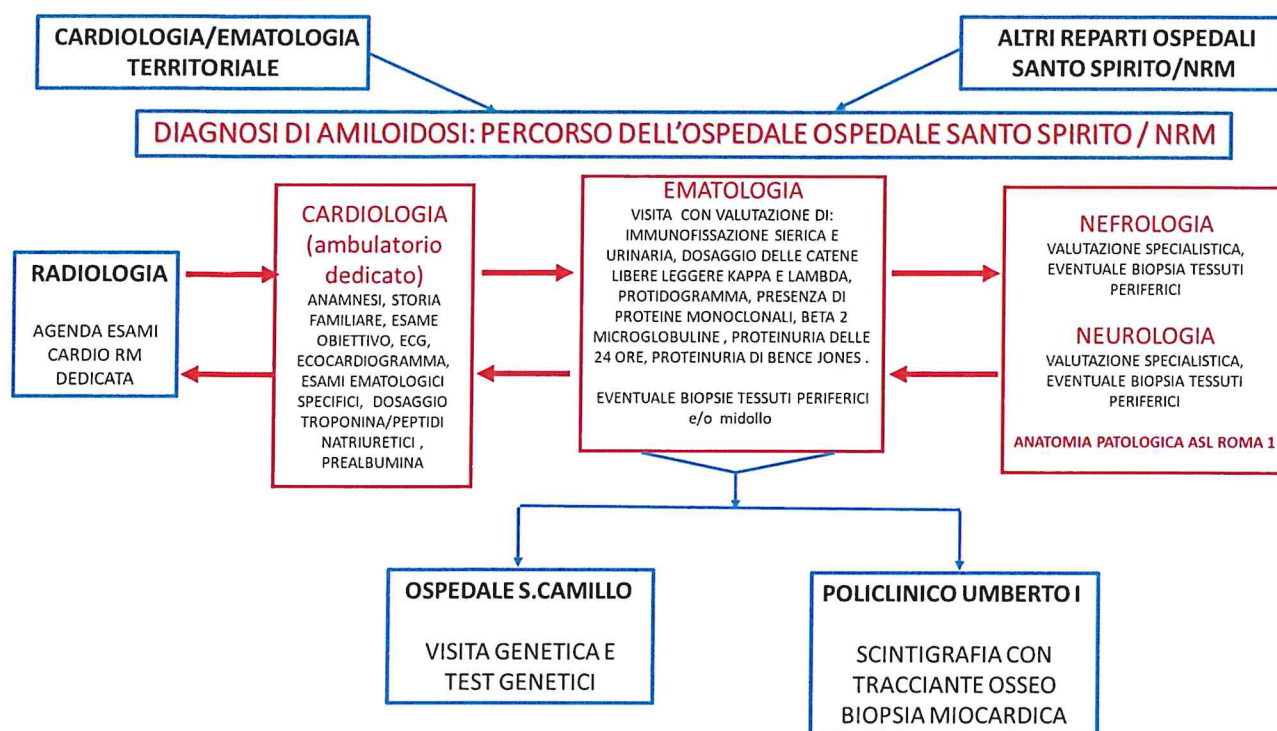
È organizzata ed eseguita dal personale sanitario della UOC di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Santo Spirito presso il DH onco-ematologico dello stesso polo ospedaliero. Sarà prelevato un campione di tessuto conservato in formalina che il DH onco-ematologico invierà c/o l'Anatomia Patologica dell'Ospedale San Filippo Neri dove i colleghi analizzeranno il campione.

Il paziente prima della procedura dovrà eseguire i seguenti esami per stratificare il rischio emorragico: emocromo, coagulazione (PT, PTT, INR); seguirà visita Nefrologica al fine di accertare storia di diatesi emorragica, presenza in terapia di farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento; in tale occasione sarà inoltre illustrata al paziente la procedura stessa (indicazioni, controindicazioni e rischi associati). La valutazione nefrologica propedeutica alla biopsia sarà praticata presso l'ambulatorio di cardio-nefrologia o di immunopatologia renale (vedi sopra per appuntamenti) oppure in caso di urgenza tramite accordi diretti con i medici della Nefrologia. La rimozione dei punti di sutura avverrà presso l'ambulatorio della Nefrologia e Dialisi a distanza di circa 10 giorni dalla procedura (tutti i giorni, tramite prenotazione CUP con ricetta per "visita nefrologica"), previ accordi con il referente IP Costantino Montilla.

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 12 di 16
---	------------------------	--------------------------	------------------

## 9.10 Modalità di esecuzione della biopsia miocardica

Viene effettuata presso il Policlinico Umberto I, previ accordi diretti con i colleghi Cardiologi dedicati.

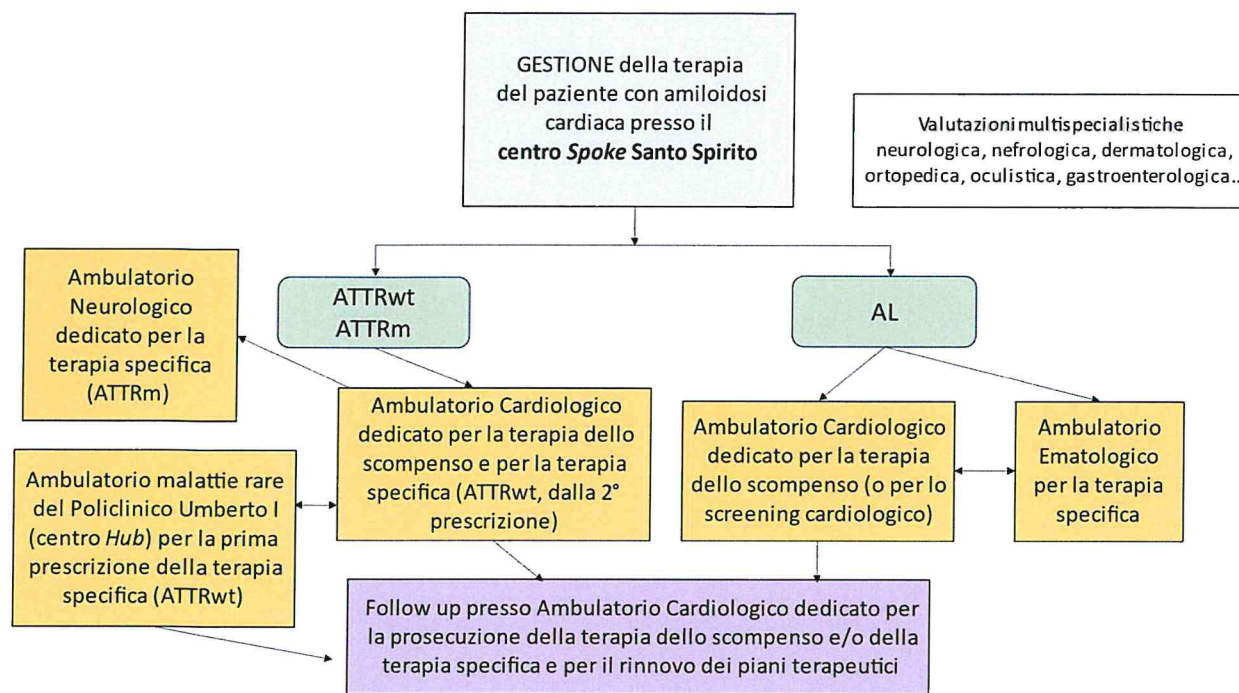


**Figura 4.** Percorso diagnostico Amiloidosi ASL Roma I e strutture esterne.

## 9.11 Modalità di prescrizione della terapia specifica

- Per la forma AL: competenza ematologica;
- Per la forma ATTRwt: la prima prescrizione, allo stato attuale, dovrà essere effettuata presso il nostro centro HUB, ovvero il Policlinico Umberto I. Nello specifico i pazienti vanno indirizzati alla Prof.ssa Cristina Chimenti e alla sua collaboratrice Dott.ssa Maria Alfarano (e-mail: [cristina.chimenti@uniroma1.it](mailto:cristina.chimenti@uniroma1.it), [cardiomiopatie.umberto@gmail.com](mailto:cardiomiopatie.umberto@gmail.com)), tel. 0649970785, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Viale del Policlinico 155. Dalla seconda prescrizione in poi il piano terapeutico potrà essere rinnovato presso il nostro Centro.

- Per la forma da ATTRm: collaborazione tra Neurologi e Cardiologi in base al fenotipo ed eventuale consulto presso il centro HUB.



**Figura 5.** Gestione della terapia del paziente con AC presso l'Ospedale Santo Spirito

## 10. INDICATORI

- Numero di pazienti inviata dalla UOSD di Ematologia all'ambulatorio della UOC Cardiologia
- Numero di pazienti inviati dall'ambulatorio di Cardiologia all'Ambulatorio della UOSD di Ematologia
- Numero di pazienti inviati dagli/agli ambulatori neurologici con sospetto diagnostico specifico.
- Numero di pazienti inviati dagli/agli ambulatori nefrologici con sospetto diagnostico specifico per inquadramento clinico, successivo FU, nonché per esecuzione della biopsia del grasso periombelicale.
- Numero di pazienti inviati dalla Cardiologia territoriale, da altri ospedali o strutture sanitarie.

**IL PERCORSO VERRÀ VALORIZZATO CON ATTIVITÀ DI PROMOZIONE DELLA CONSAPEVOLEZZA DELLA MALATTIA PRESSO LA CLASSE MEDICA OSPEDALIERA E TERRITORIALE ATTRAVERSO CORSI DI FORMAZIONE.**

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 14 di 16
---	---------------------	-----------------------	---------------

## 11. REVISIONE

La revisione della procedura dovrà essere attuata a cadenza biennale e in concomitanza di emissione di nuove indicazioni istituzionali, nazionali e/o regionali e a cambiamenti organizzativi e gestionali nell'ambito dell'azienda.

## 12. RIFERIMENTI

### 12.1 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Chimenti C, et al Position paper ANMCO: L'amiloidosi per il cardiologo clinico. Un "clinical primer" dell'Area Malattie Rare ANMCO G Ital Cardiol 2023;24(2):127-135
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2021; 42:3599–3726.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation 2022;145:e895 –e1032.
4. Olivetto I et al Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments European Heart Journal 2023, 44, 656–667
5. Kastritis H, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis, review. British Journal of Hematology 2016; 172:170-186.
6. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016; 387(10038):2641–54.
7. Bodez D, Galat A, Guellich A, Deux JF, Rosso J, Le Bras F, et al. Cardiac amyloidosis: how to recognize them and manage them? Presse Med. 2016; 45(10):845–55.
8. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation 2017 Apr; 135(14):1357-77.
9. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. Cardiovasc Pathol 2015 Nov; 24(6):343-50.
10. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017 Oct; 38(38):2879-87.
11. Damy T, Costes B, Hagège AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J 2016 Jun; 37(23):1826-34.
12. Alexander KM, Orav J, Singh A et al. Geographic Disparities in Reported US Amyloidosis Mortality From 1979 to 2015. JAMA Cardiol 2018 Jul; 3:865-870

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 15 di 16
---	------------------------	--------------------------	------------------

13. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989 Apr; 13(5):1017-102
14. Tandon N, Sidana S, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Impact of involved free light chain (FLC) levels in patients achieving normal FLC ratio after initial therapy in light chain amyloidosis (AL). *Am J Hematol.* 2018; 93(1):17–22.
15. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133:2404–2412.
16. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 Sep; 379(11): 1007-1016.
17. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J.* 2019; 40(45):3699–3706.
18. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021 Apr 21; 42(16):1554-1568.
19. Scirpa R, Cittadini E, Mazzocchi L, Tini G, Sciafani M, Russo D, Imperatrice A, Tropea A, Autore C, Musumeci B. Risk stratification in transthyretin-related cardiac amyloidosis *Front Cardiovasc Med* 2023 Mar 21;10:1151803
20. Tini G, Milani P, Zampieri M, Caponetti AG, Fabris F, Foli A, Argirò A, Mazzoni C, Gagliardi C, Longhi S, Satri G, Vergaro G, Aimo A, Russo D, [...], Canepa M. Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jun;25(6):845-853. doi: 10.1002/ehf.2823. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36907828.

## 12.2 RIFERIMENTI NORMATIVI

Determinazione 19 febbraio 2023, n. G02070, Riconoscimento, da parte della Regione Lazio, della ASL Roma I come Centro Spoke per le malattie rare (Amiloidosi) con Centro HUB di riferimento Policlinico Umberto I.

PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO AMILOIDOSI CARDIACA PRESIDIO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO ASL ROMA I	0 DSP-SS-NRM PRO 06	Rev. 0 del 05/01/2024	Pag. 16 di 16
---	------------------------	--------------------------	------------------