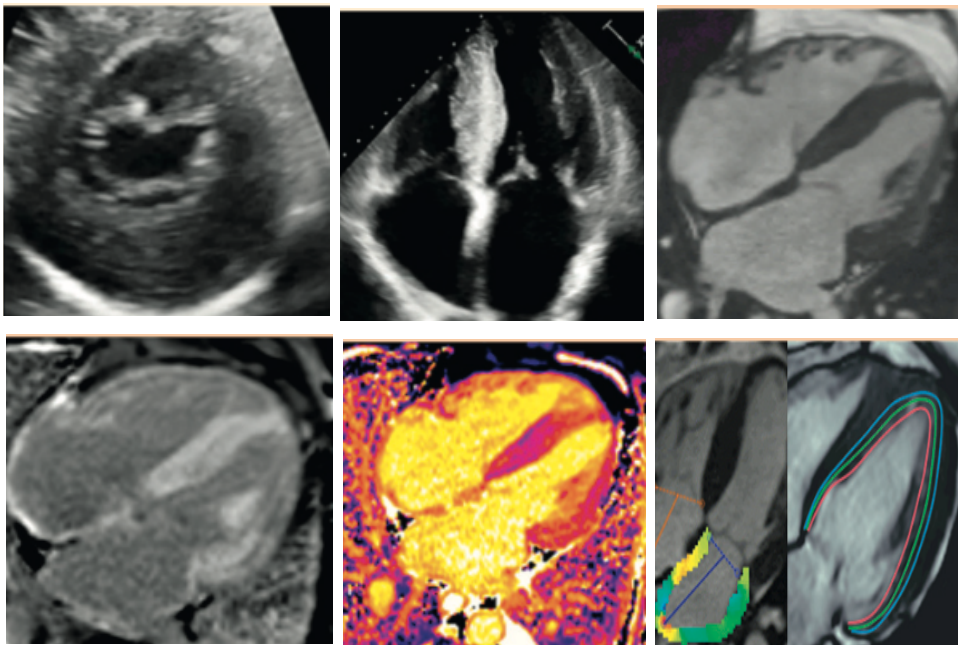
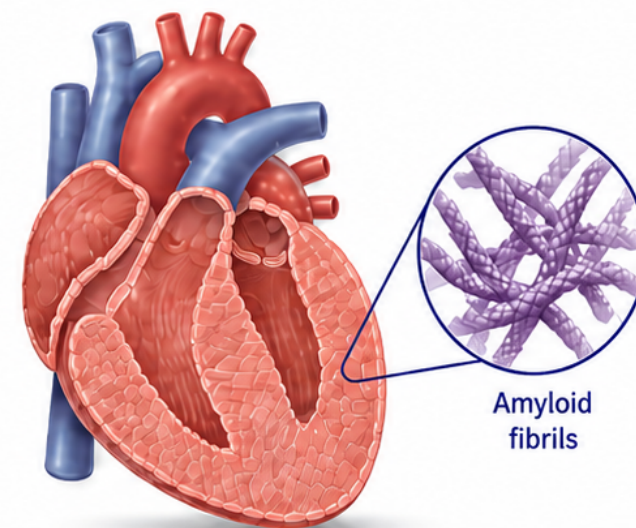




BEYOND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY: UNMASKING A RARE FAMILIAL CARDIOMYOPATHY



Clinical Presentation



Profilo del paziente

Uomo, 85 anni



Anamnesi rilevante

- Ipertensione arteriosa, sospesa per intolleranza ad ARB
- Fibrillazione atriale permanente in terapia con DOAC, con intolleranza ai beta-bloccanti
- Insufficienza renale cronica (stadio II)
- BPCO
- IPB
- Tunnel carpale bilaterale
- Storia di sincopi ricorrenti non aritmiche



Red flags



HFpEF



Tunnel carpale bilaterale



Intolleranza a diverse terapie cardiovascolari



Sincopi ricorrenti



Presentazione clinica

APRILE 2025

Ricovero in Cardiologia per scompenso cardiaco acuto a frazione di eiezione preservata (HFpEF)

Clinical Presentation



OBIETTIVITÀ

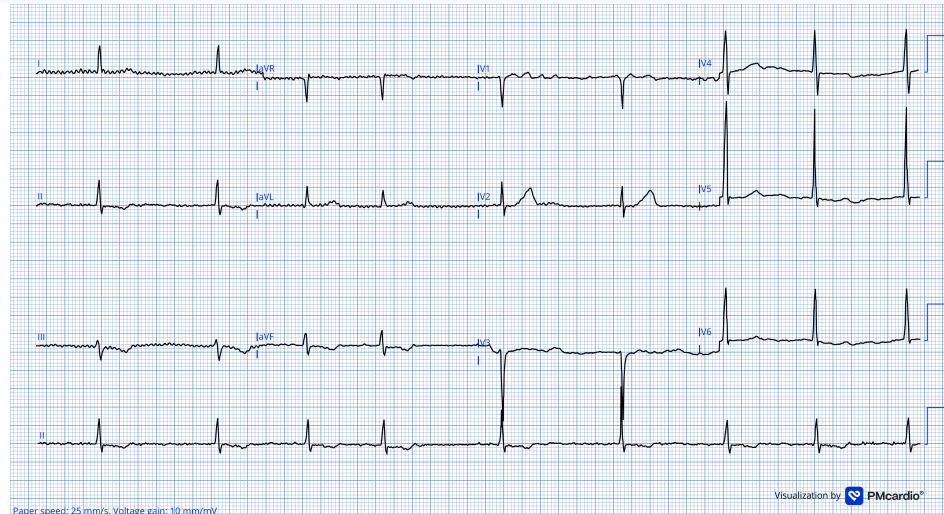
- ✓ Segni di congestione centrale e periferica lievi
- ✓ Non soffi patologici di rilievo
- ✓ Ipotensione ortostatica (PA 130/50 → PA 90/40 mmHg a 3 minuti dalla stazione eretta)



ECG

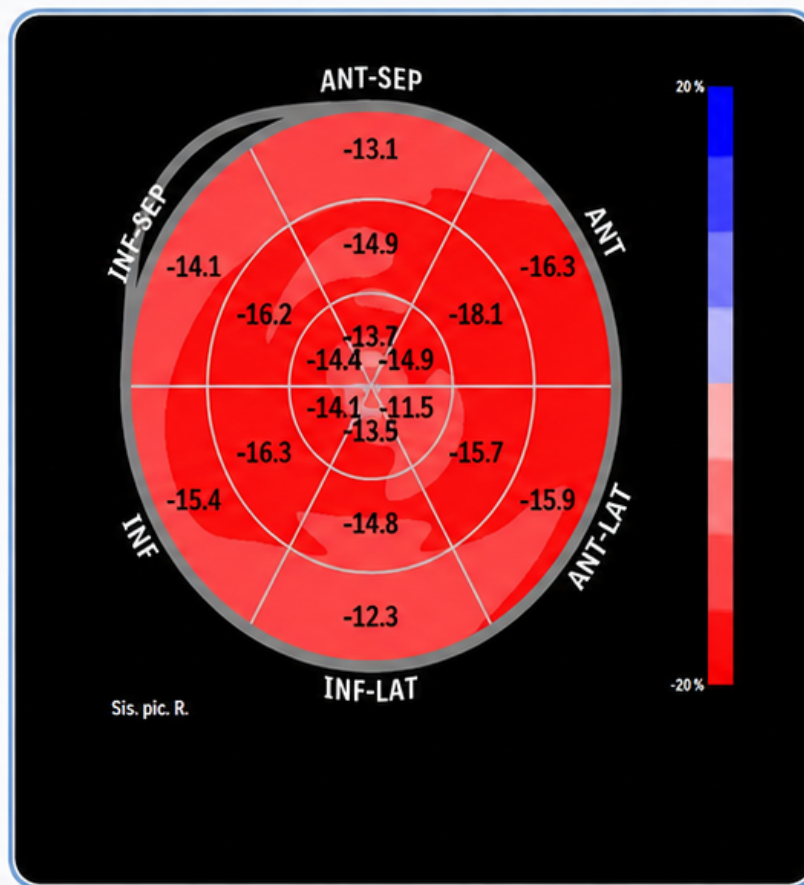
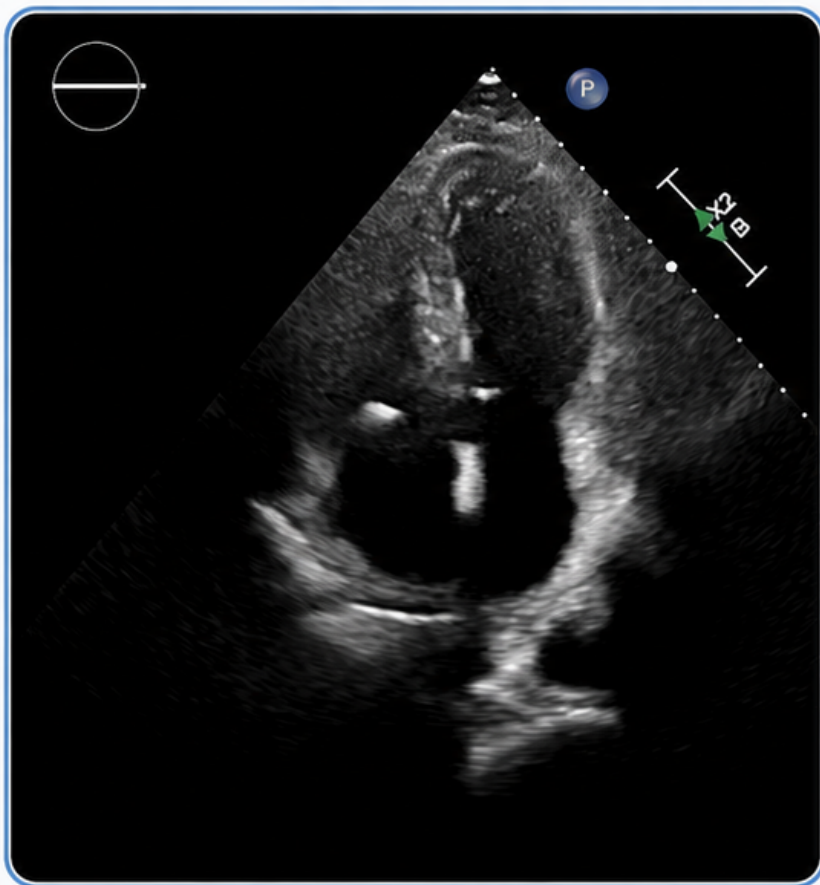
Fibrillazione atriale a bassa RVM, FC 60/min, disturbo della conduzione intraventricolare non specifico

ECG 12 DERIVAZIONI



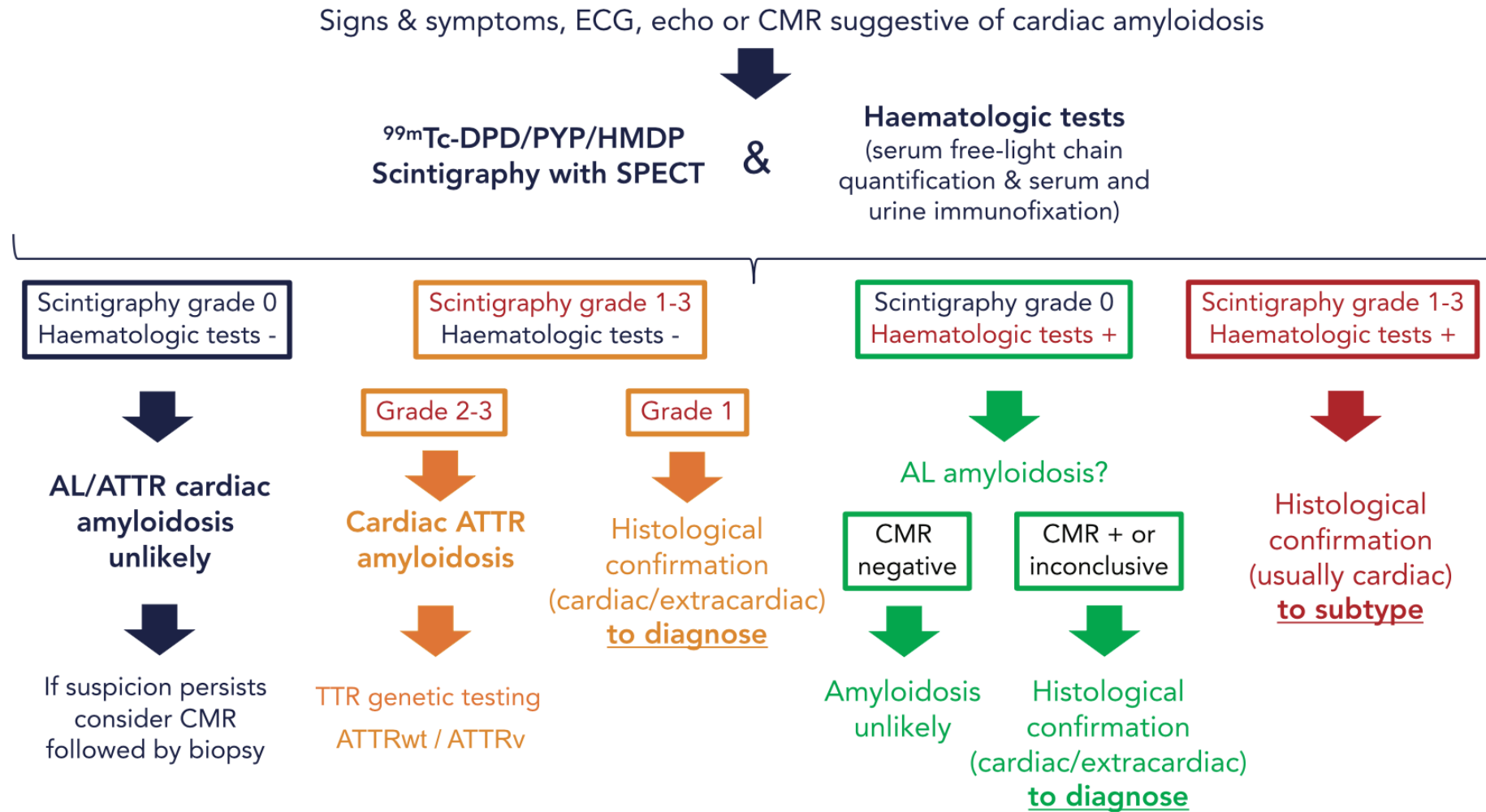
Clinical Presentation

Riscontro ecocardiografico di cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico



- EDVi 60 ml/m²
- MWT
- EF 55%
- Apical spairing
- Granular sparkling
- Ipertrofia VDx, RVS' 9 cm/s
- E/e' avg 19
- PAPs 40 mmHg
- Minimo scollamento pericardico

Clinical Work-up



Clinical Work-up

Esami per esclusione di AL

- Immunofissazione sierica: negativa
- Immunofissazione urinaria: negativa
- Catene leggere libere sieriche e urinarie nei limiti
- Elettroforesi: assenza di picco monoclonale

Profilo laboratoristico		
Esame	Valore	Interpretazione
Immunofissazione sierica	Negativa	Nessuna componente monoclonale
Immunofissazione urinaria	Negativa	Nessuna componente monoclonale
Catene κ sieriche	18.2 mg/L	Nei limiti
Catene λ sieriche	13.4 mg/L	Nei limiti
Rapporto κ/λ sierico	1.36	Nei limiti
Catene κ urinarie	5.8 mg/L	Nei limiti
Catene λ urinarie	4.4 mg/L	Nei limiti
Rapporto κ/λ urinario	1.32	Nei limiti
Elettroforesi sierica	Assenza di picco monoclonale	Negativa per AL

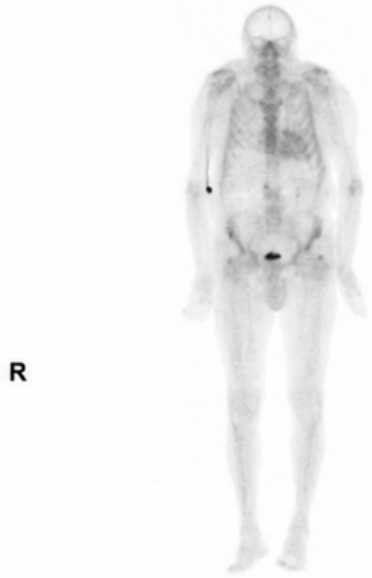


Quadro laboratoristico non suggestivo di amiloidosi AL

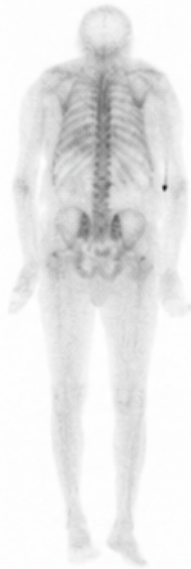
Clinical Work-up



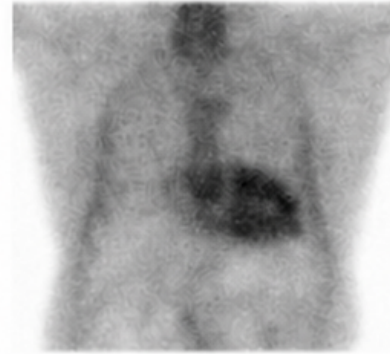
Scintigrafia miocardica captazione disomogenea del radiofarmaco determinante Score di Perugini 2-3



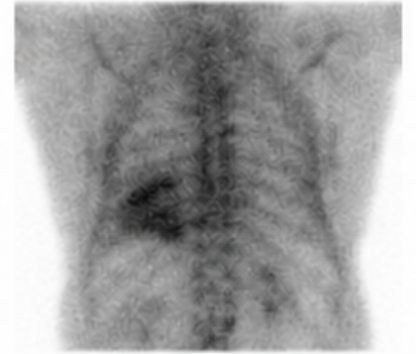
ANTERIOR VIEW



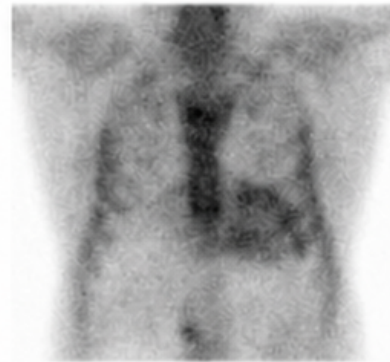
POSTERIOR VIEW



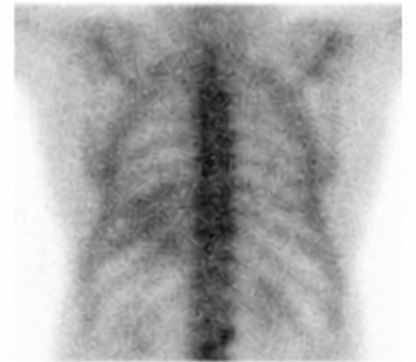
ANT



POST



ANT



POST

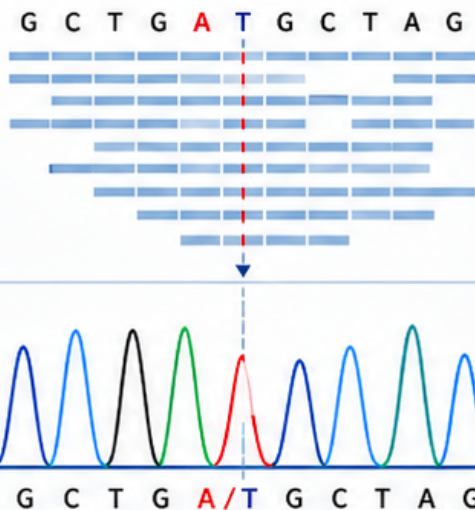
Clinical Work-up

Test genetico positivo per mutazione sul gene TTR c.262A>T, p.Ile88Leu

NGS SEQUENCING



SEQUENCING READS



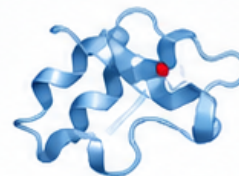
GENETIC ANALYSIS REPORT

TTR GENE

Transcript: NM_000371.4

Variant: **c.262A>T**

Protein change: **p.Ile88Leu**



Interpretation: **PATHOGENIC**

Amiloidosi Cardiaca ereditaria (hATTR-CA)

1° SNODO DECISIONALE



QUALE FARMACO DISEASE MODIFIER IN hATTR?



Fenotipo prevalentemente cardiaco

- Assenza di polineuropatia clinicamente significativa
- Esame neurologico negativo
- EMG / ENG negativa
- Coinvolgimento cardiaco predominante



TTR stabilizer



Fenotipo misto: cardiaco + neurologico

- Polineuropatia amiloidotica documentata
- Sintomi / segni neurologici presenti
- EMG / ENG o test dedicati positivi
- Valutazione neurologica specialistica

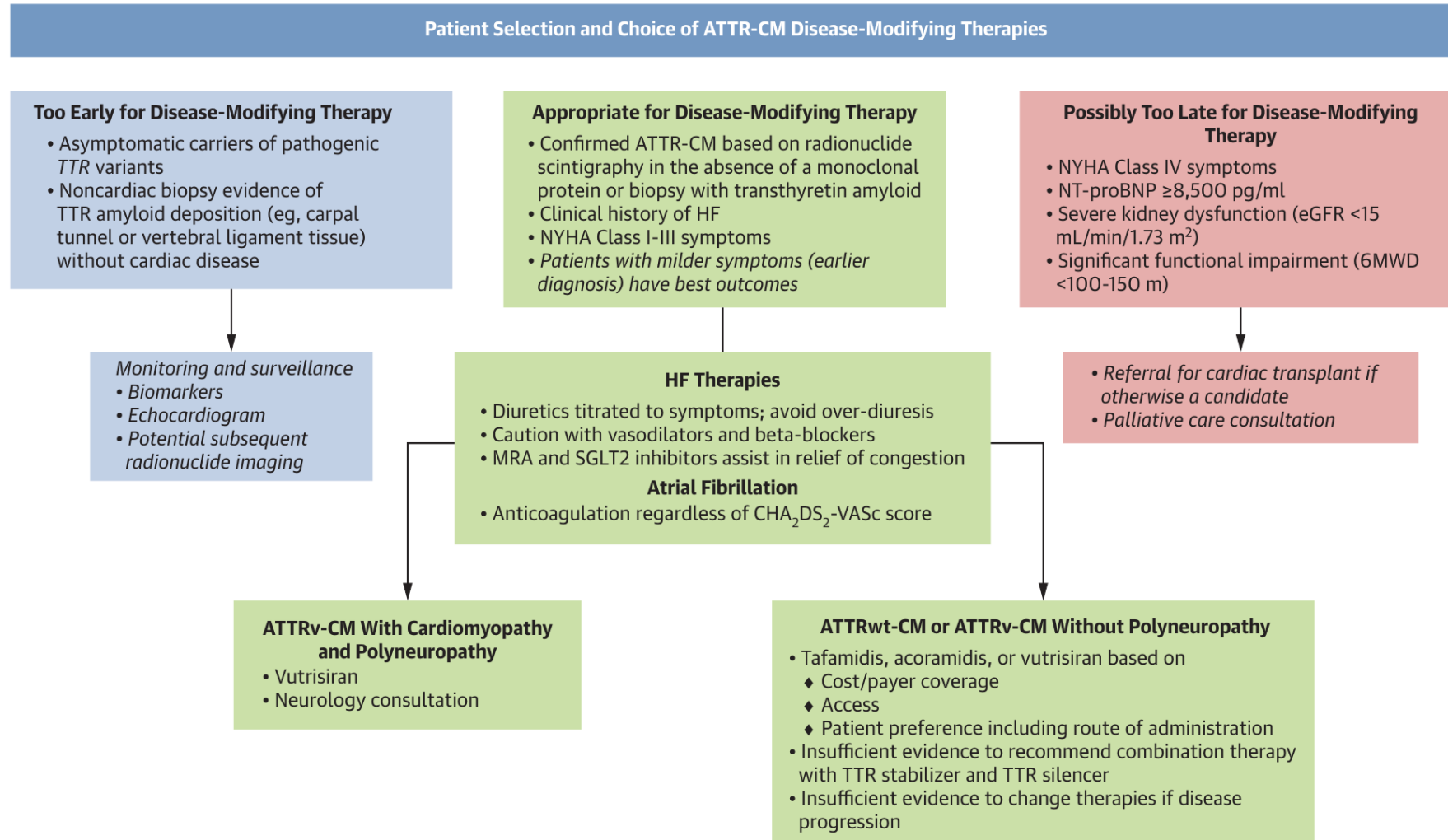


**Possibile scelta: TTR gene silencers
(vutrisiran / patisiran)**



La scelta del disease modifier deve essere guidata dal fenotipo clinico, con integrazione cardiologica, neurologica e genetica.

Clinical Work-up



Clinical Work-up



- Non deficit neurologici sensorio-motori obiettabili
- Esame elettromiografico negativo per segni di neuropatia sensitivo-motoria

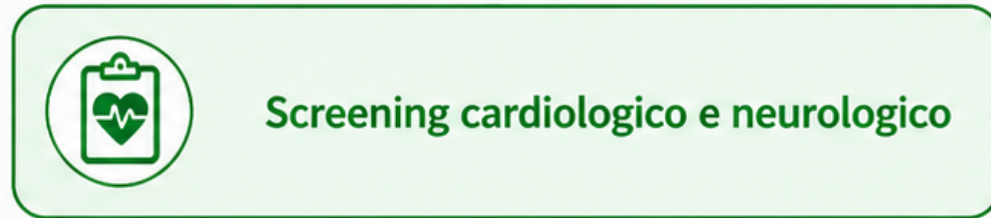


Inizia terapia con Tafamidis 61 mg

2° SNODO DECISIONALE

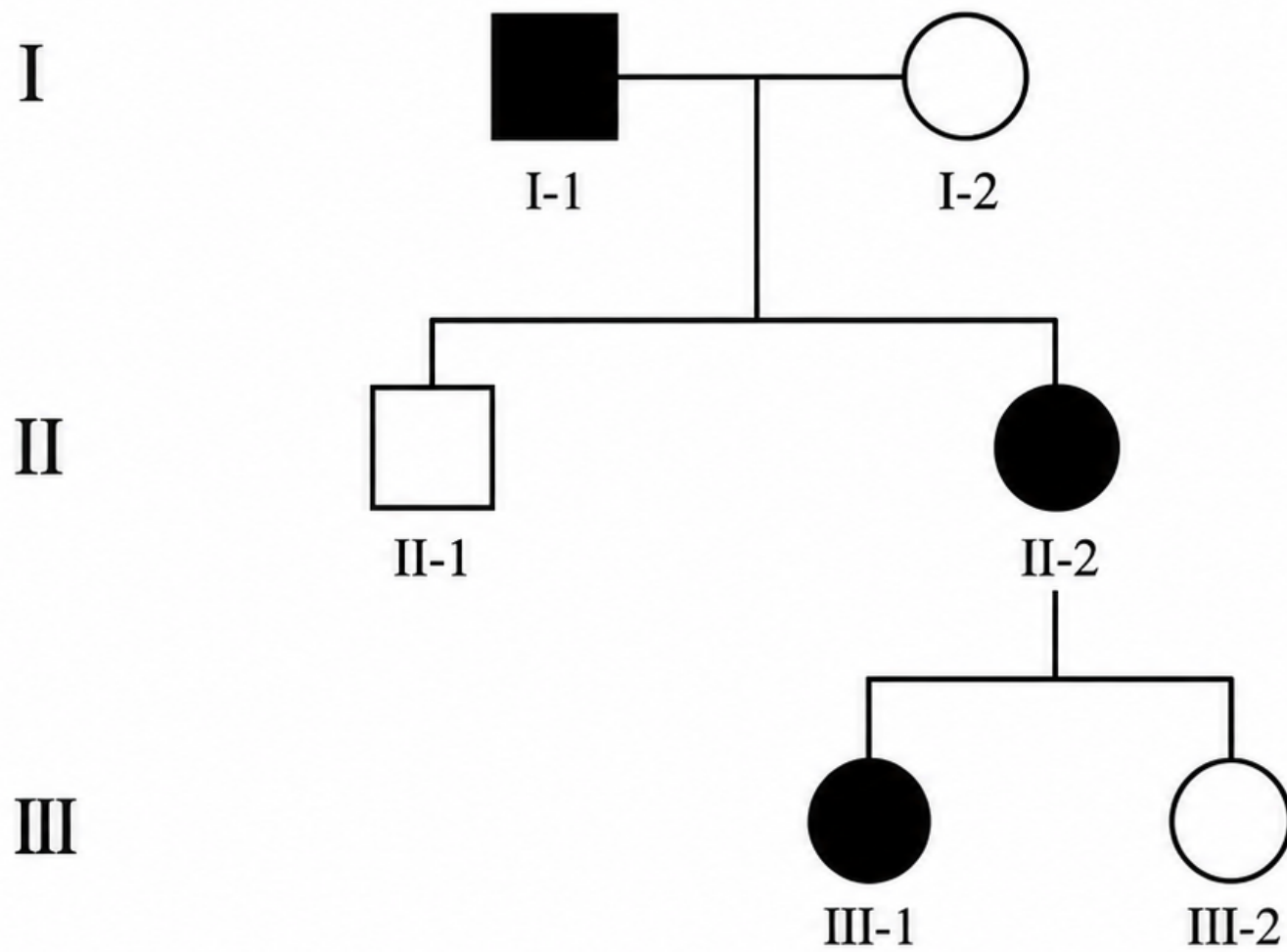


TEST GENETICO AI FAMILIARI DI PRIMO GRADO



Il test genetico ai familiari di primo grado è fondamentale per identificare precocemente i portatori, distinguere i non portatori e programmare un follow-up personalizzato.

Clinical Work-up



Clinical Work-up



FIGLIA



Mutazione p.Ile88Leu in eterozigosi



Non red flags clinico anamnestiche



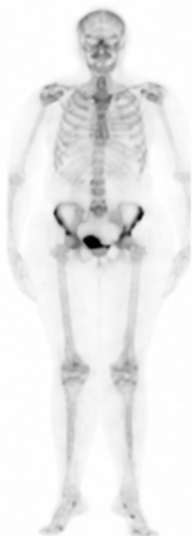
ETT negativo per cardiomiopatia ipertrofica
e red flags ecocardiografiche (MWT 10 mm, FE 60%)



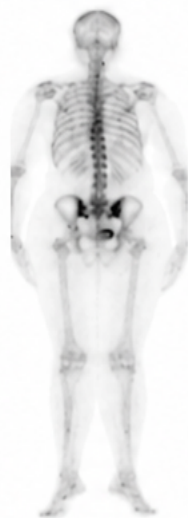
Immunofissazione sierica ed urinaria negativa per componente AL

**carrier genetico
senza evidenza
attuale di
coinvolgimento
cardiaco**

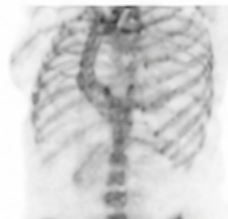
SCINTIGRAFIA OSSEA CON Tc-99m PYP



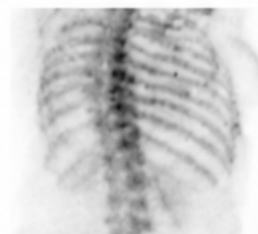
ANTERIORE



POSTERIORE



TORACE ANTERIORE



TORACE POSTERIORE



RISULTATO

Scintigrafia ossea negativa
per captazione di radiofarmaco
(Perugini 0)

Clinical Work-up



FIGLIA

Mutazione p.Ile88Leu in eterozigosi



- ✓ Non *red flags* clinico anamnestiche
- ✓ ETT negativo per cardiomiopatia ipertrofica e *red flags* ecocardiografiche (MWT 10 mm, FE 60%)
- ✓ Immunofissazione sierica ed urinaria negativa per componente AL



VALUTAZIONE NEUROLOGICA

- Esame neurologico negativo per deficit sensorio-motori
- Elettromiografia negativa per neuropatia



NEUROGRAFIA SENSITIVA

Effettuata con metodica ortodromica salvo indicazione (§)
Modalità di stimolazione e registrazione con elettrodi di superficie, salvo indicazione (°)
Il parametro “Ampiezza” si riferisce al potenziale di azione nervoso sensitivo misurato dal picco negativo al segmento passante tra i picchi positivi.
La morfologia è da considerare bifasica o trifasica salvo indicazione contraria

Nervo	Tratto esaminato	Velocità (m/s)	Ampiezza ¹ (µV)	Morfologia ³
SURALE DX (§)	sura-malleolo (cm. 12)	59	23.8	—
SURALE SN (§)	sura-malleolo (cm. 12)	63	24.4	—
SURALE DX (§)	malleolo-dorso del piede (cm. 10)	46	7.3	—
SURALE SN (§)	malleolo-dorso del piede (cm. 10)	40	4.9	—

(§) Stimolazione/registrazione con elettrodi di superficie salvo diversa indicazione

¹ Il parametro “Ampiezza” si riferisce al potenziale di azione nervoso sensitivo misurato dal picco negativo al segmento passante tra i picchi positivi. ² La morfologia è da considerare bifasica o trifasica salvo indicazione contraria.



PUNCH BIOPSY DI CUTE DELLA GAMBA PROSSIMALE E DISTALE



Normale densità dell’innervazione intraepidermica



Immunofluorescenza negativa per amiloide



NEUROGRAFIA MOTORIA

Modalità di stimolazione e registrazione con elettrodi di superficie, salvo indicazione (°)
¹ Il parametro “Ampiezza” si riferisce all’ampiezza della fase negativa del potenziale di azione motorio
² La morfologia è da considerare bifasica o trifasica salvo indicazione contraria

Nervo	Tratto esaminato	Velocità (m/s)	Ampiezza ¹ (mV)	Morfologia ²
TIBIALE DX	malleolo mediale – m. abduttore alluce	3.74	11.6	—

ONDA F:
n. tibiale destro: stimolando il nervo al malleolo e registrando dall’abduttore alluce, l’onda F risulta presente nel 100 % delle stimolazioni e con una latenza media di 45 ms.

SUDOSCAN: il test del Sudoscan ha documentato valori di conduttanza per il Cloro di 76 µS a livello dei piedi e di 79 µS a livello delle mani.

PERIODO SILENTE CUTANEO: stimolando il nervo ulnare al IV dito con intensità “dolorifiche”, si registra dal m. abduttore V dito un periodo silente cutaneo di durata 40 ms e latenza 93 ms.

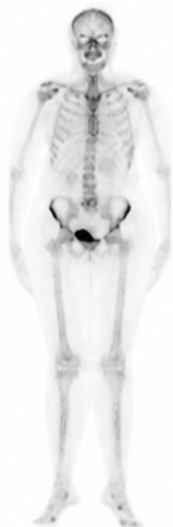
Clinical Work-up



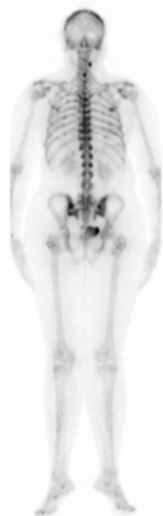
NIPOTE

- ✓ Mutazione p.Ile88Leu in eterozigosi
- ✓ Non red flags clinico anamnestiche
- ✓ ETT negativo per cardiomiopatia ipertrofica e red flags ecocardiografiche
- ✓ Immunofissazione sierica ed urinaria negativa per componente AL

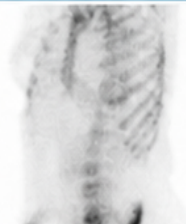
SCINTIGRAFIA OSSEA CON Tc-99m PYP



ANTERIORE



POSTERIORE



TORACE ANTERIORE



TORACE POSTERIORE



RISULTATO

Scintigrafia ossea negativa
per captazione di radiofarmaco
(Perugini 0)

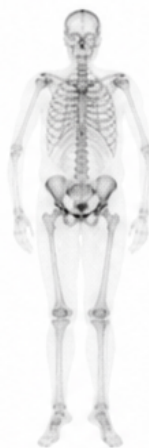
Clinical Work-up



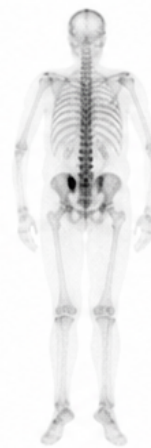
NIPOTE

- ✓ Mutazione p.Ile88Leu in eterozigosi
- ✓ Non *red flags* clinico anamnestiche
- ✓ ETT negativo per cardiomiopatia ipertrofica e *red flags* ecocardiografiche
- ✓ Immunofissazione sierica ed urinaria negativa per componente AL

SCINTIGRAFIA OSSEA CON Tc-99m PYP



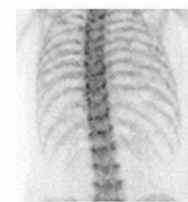
ANTERIORE



POSTERIORE



TORACE ANTERIORE



TORACE POSTERIORE



RISULTATO

Scintigrafia ossea
negativa per captazione
di radiofarmaco
(Perugini 0)



VALUTAZIONE NEUROLOGICA

- Esame neurologico negativo per deficit senso-motori
- Elettromiografia negativa per neuropatia



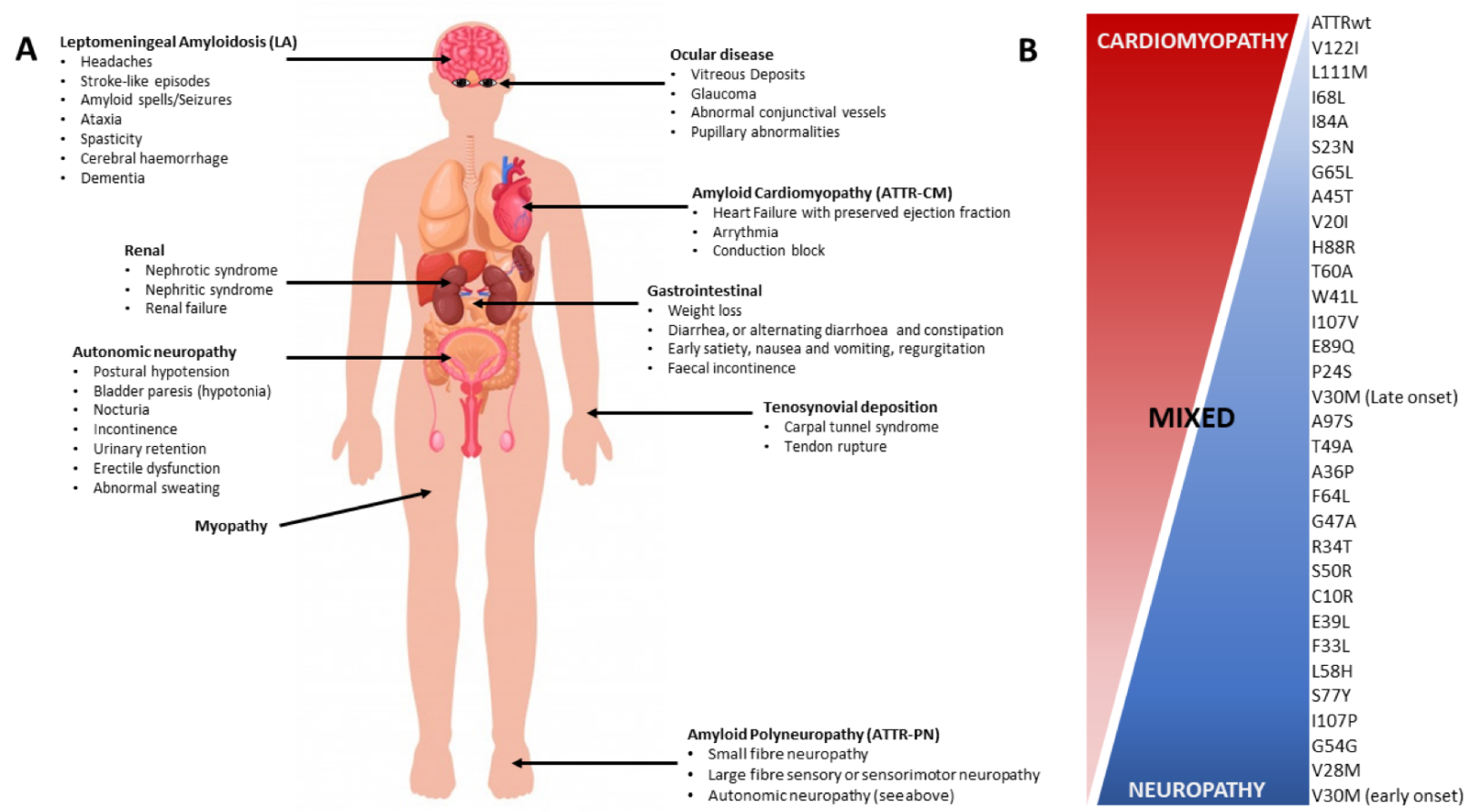
PUNCH BIOPSY DI CUTE DELLA GAMBA PROSSIMALE E DISTALE

- Normale densità dell'innervazione intraepidermica
- Immunoflorescenza negativa per amiloide



STRETTO FOLLOW-UP NEUROLOGICO/CARDIOLOGICO

DIAGNOSI E GESTIONE hATTR-CM



La correlazione genotipo-fenotipo non è sempre lineare: alcune varianti hanno fenotipo prevalentemente cardiaco, altre prevalentemente neurologico, altre ancora fenotipo misto.

TTR c.262A>T



Tipo di variante

- Variante missenso patogenica del gene TTR
- Sostituzione aminoacidica: isoleucina → leucina
- Nomenclatura corrente: p.Ile88Leu
- Nomenclatura storica: p.Ile68Leu
- Fenotipo tipico: ATTRv a prevalente interessamento cardiaco



Frequenza generale e letteratura

- Variante rara nella popolazione generale
- Frequenza allelica gnomAD $\approx 0,004\%$ (≈ 4 alleli / 100.000)
- ClinVar: variante patogenica / likely pathogenic
- Letteratura PubMed/ClinVar: >20 soggetti affetti riportati
- Coorte italiana 2018: 67 soggetti eterozigoti da 63 famiglie non correlate



Dati aggiornati in Italia (2025)

- Survey nazionale italiana 2025: 373 pazienti ATTRv in follow-up
- p.Ile88Leu / Ile68Leu = variante più frequente
- 25,1% dei casi nazionali ATTRv
- Corrisponde a circa 94 pazienti
- Maggiore rappresentazione nel Nord e Centro Italia



Trasmissione e fenotipo

- Ereditarietà autosomica dominante
- I pazienti sono generalmente eterozigoti
- Omozigosi eccezionale, non necessaria per la malattia
- Uomini e donne possono trasmetterla e ammalarsi
- Rischio del 50% per ciascun figlio
- Penetranza incompleta



Coinvolgimento neurologico

Fenotipo prevalentemente cardiaco, ma non esclusivamente cardiaco. In una valutazione neurologica dedicata, anomalie neurologiche sono state riscontrate nel 69% dei pazienti affetti; neuropatia sintomatica nel 35% e alterazioni subcliniche nel 34%. I portatori asintomatici possono avere valutazione neurologica negativa.



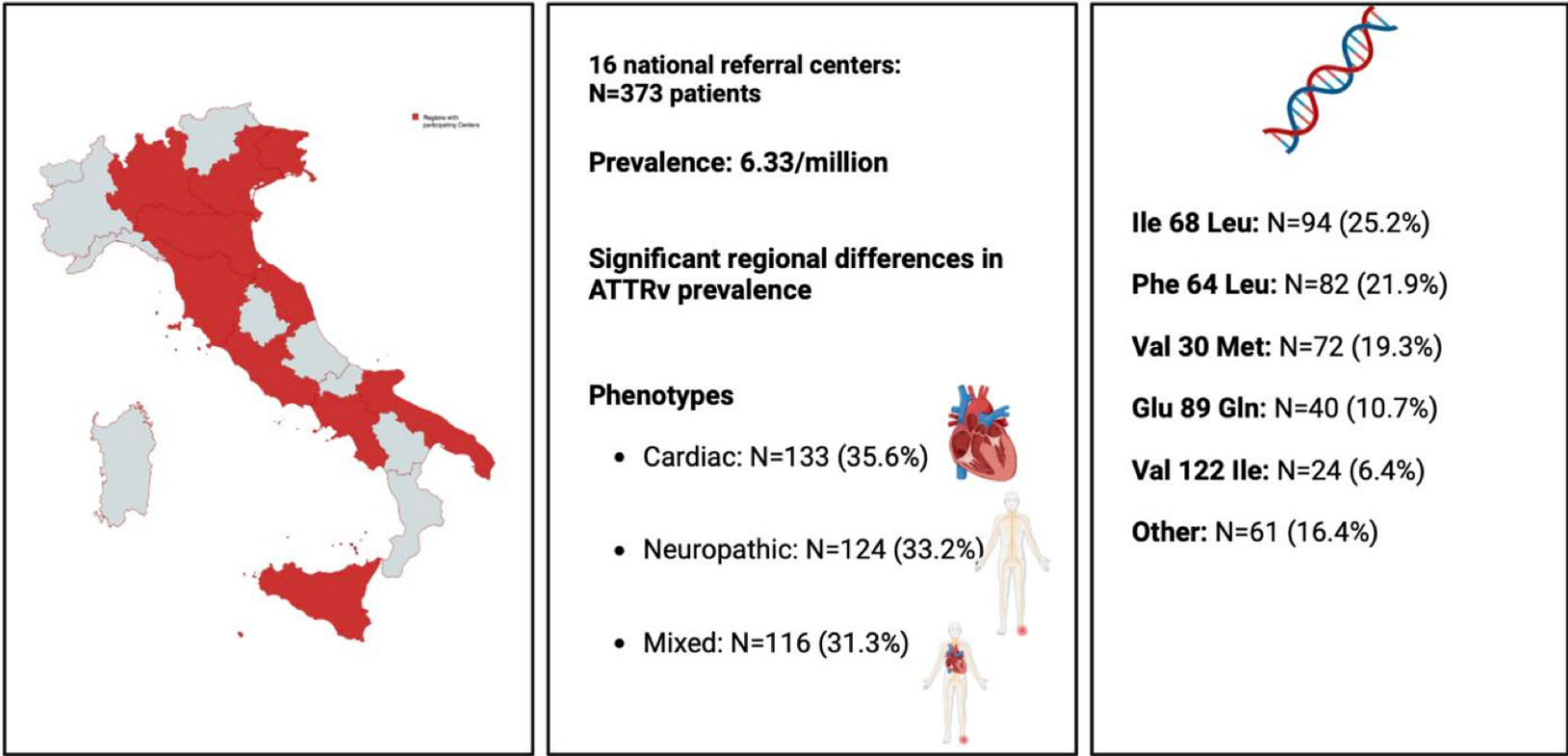
ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes (2025) 00, 1–8
<https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaf024>

ORIGINAL ARTICLE

Change in prevalence of ATTR variants in Italy: results from a national survey



Discussion

Key findings from Gagliardi et al., Eur J Heart Fail 2018

Phenotypic profile of Ile68Leu transthyretin amyloidosis

1



STUDY POPULATION

67 Ile68Leu ATTRv patients

vs

82 ATTRwt patients

55 unaffected mutation carriers

2



DISEASE ONSET

50%

disease onset by age 71

3



PHENOTYPE

84%

predominantly cardiac phenotype



Median LV wall thickness: **17 mm**



Preserved / near-normal LVEF in **79%**

4



ECG / EXTRACARDIAC



Low QRS voltages: **29%**



Carpal tunnel syndrome: **43%**

5



NEUROLOGIC & DEMOGRAPHIC



Mild symptomatic neurologic involvement: **19%** vs **2%** in ATTRwt



Male prevalence: **78%** in affected patients vs **44%** in unaffected carriers



OUTCOME

Age-adjusted survival comparable to ATTRwt



TAKE-HOME MESSAGE

Ile68Leu ATTRv is an endemic central-northern Italian familial amyloid cardiomyopathy with a **predominantly cardiac, hypertrophic/restrictive phenotype**, but **mild neurologic involvement** may occur.



Discussion

Amyloid

2021, VOL. 28, NO. 3, 173–181

<https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1917357>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ARTICLE

OPEN ACCESS



Neurological involvement in Ile68Leu (p.Ile88Leu) ATTR amyloidosis: not only a cardiogenic mutation

Francesca Pastorelli^a, Gioele Fabbri^{b,c}, Claudio Rapezzi^{b,c}, Matteo Serenelli^b, Rosaria Plasmati^a, Veria Vacchiano^a, Alessandra Ferlini^d, Marco Manfrini^e and Fabrizio Salvi^e

^aUOC Neurologia, IRCCS Scienze Neurologiche, Bellaria Hospital, Bologna, Italy;

^bCardiologic Center, University of Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Cona, Italy;

^cMaria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, Cotignola, Italy;

^dUnit of Medical Genetics, Department of Diagnostic and Experimental Medicine, University of Ferrara, Italy;

^eCentro Il Bené', IRCCS Scienze Neurologiche, Bellaria Hospital, Bologna, Italy

1

La variante Ile68Leu / p.Ile88Leu non è esclusivamente cardiogena

In tutti i 29 pazienti affetti era presente coinvolgimento cardiaco, ma nel **69%** dei casi coesistevano anomalie neurologiche, configurando un fenotipo misto cardio-neurologico.

2

Il coinvolgimento neurologico può essere clinico o subclinico

Tra i pazienti affetti, il **35%** aveva segni e sintomi di neuropatia, il **17%** alterazioni neurologiche senza sintomi e un altro **17%** alterazioni solo agli studi di conduzione nervosa.



35%

Segni e sintomi di neuropatia



17%

Alterazioni neurologiche senza sintomi



17%

Alterazioni solo agli studi di conduzione nervosa

3

Il fenotipo misto ha implicazioni prognostiche e terapeutiche

I pazienti con fenotipo misto avevano maggiore probabilità di eventi cardiovascolari maggiori durante il follow-up; per questo è necessaria una **valutazione neurologica specialistica continua**, anche per identificare candidati a terapie con **gene silencers**.



La classificazione fenotipica dei pazienti con ATTRv non è sempre univoca

Conclusioni

1



Un paziente anziano con HFpEF e ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata richiede uno **screening sistematico per amiloidosi cardiaca**, soprattutto in presenza di **red flags cliniche**.

2



La scelta della terapia disease-modifying deve essere **guidata dal fenotipo clinico**.

3



Il **test genetico** è indicato in tutti i **pazienti con ATTR-CM**, indipendentemente dall'età, per distinguere ATTRwt da ATTRv e per attivare lo screening familiare a cascata.

4



La **correlazione genotipo-fenotipo** rimane complessa.

5



Lo **screening genetico a cascata** consente di identificare precocemente i familiari portatori prima del coinvolgimento d'organo.

6



La variante **p.Ile88Leu** (storicamente Ile68Leu) è rara nella popolazione generale ma relativamente ricorrente in Italia, associata soprattutto a **fenotipo cardiaco tardivo**; un follow-up cardiologico e neurologico periodico è fondamentale, anche in assenza di coinvolgimento iniziale.



Un approccio multidisciplinare e multimodale è essenziale.

Invited Review Article

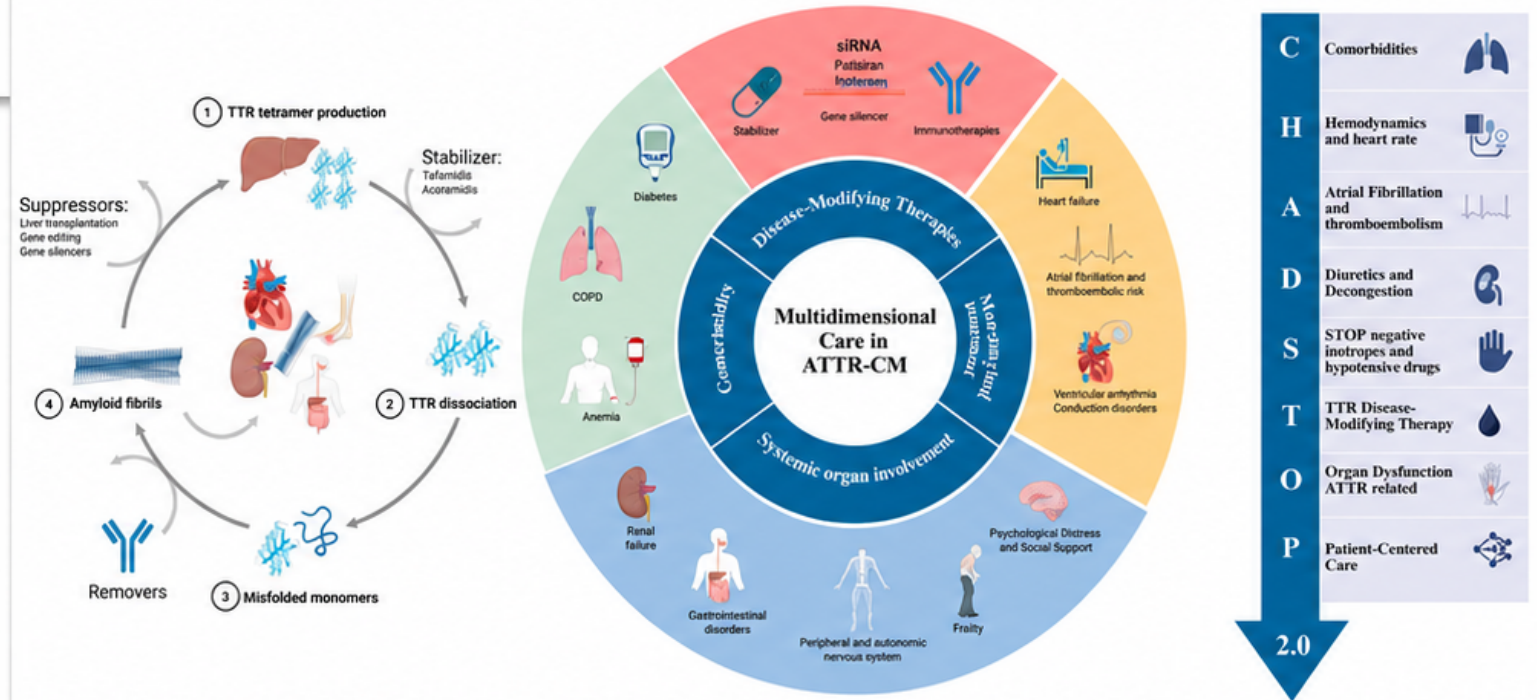
Multidimensional care in transthyretin cardiac amyloidosis: Integrating extracardiac organ involvement and comorbidity management

Roberta Magnano^{a,*}, Davide Rossi^a, Silvio Saraullo^a, Laura Pezzi^a, Alberto D'Alleva^a, Claudio Scollo^a, Mario Di Marino^a, Eugenio Genovesi^a, Piergiusto Vitulli^a, Federico Fortuni^b, Daniele Forlani^a, Massimo Di Marco^a

^a Cardiology and ICU Department, Santo Spirito Hospital 65124 Pescara, Italy

^b Cardiology and Cardiovascular Pathophysiology, S. Maria della Misericordia Hospital, University of Perugia 06129, Italy

INTEGRATED APPROACH TREATMENT IN ATTR-CM





**Centro di riferimento Regionale
per il trattamento dell' Amiloidosi
Cardiaca**

Cardiologiautic.pescara@asl.pe.it

08542512526

Direttore

Dott. M.Di Marco

Dott.ssa R. Magnano

roberta.magnano@aslpe.it

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

