

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Corso di laurea in:

TECNICHE DI NEUROFISIOPATOLOGIA

TITOLO TESI

AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA: PREVALENZA DI RED FLAG
IN PAZIENTI CON SINDROME DEL TUNNEL CARPALE O POLINEUROPATIA
ASSONALE

Relatore: Prof. Alessandro Salvalaggio

Laureanda: Destro Beatrice

N. Matricola 2057497

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

SOMMARIO

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA	6
Eziologia.....	7
PATOGENESI	11
EPIDEMIOLOGIA	12
SINTOMI	14
DIAGNOSI	16
MISDIAGNOSI.....	19
TERAPIE E TRATTAMENTI	22
OBIETTIVO DELLA TESI.....	24
DISEGNO DELLO STUDIO	25
TIPO DI STUDIO	25
<i>PARTECIPANTI</i>	25
STRUMENTI DI MISURAZIONE: METODI E MATERIALI	27
<i>METODI</i>	27
Studio neurofisiologico STC	28
Studio neurofisiologico PNP	30
Test genetico	32
Ecografia di nervo	32
<i>MATERIALI</i>	35
Workstation	35
Questionari.....	35
RISULTATI.....	40
POPOLAZIONE	40
REPERTI ATTESI	42
REPERTI RILEVATI	45
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA.....	53
INDICE DI TABELLE E FIGURE	55
RINGRAZIAMENTI.....	57

ABSTRACT

OBIETTIVO: individuare la prevalenza di red-flags per la diagnosi precoce dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) in pazienti con sindrome del tunnel carpale (STC) e polineuropatia assonale (PN-ass).

PAZIENTI E METODI: sono stati valutati pazienti afferenti all'ambulatorio di EMG della Neurologia dell'ospedale di Santa Maria della Misericordia di Rovigo con impegnativa con quesito diagnostico di sospetta sindrome del tunnel carpale oppure con un'impegnativa con quesito diagnostico compatibile con il sospetto clinico di polineuropatia. Sono stati esclusi i pazienti con esiti di traumi o contesti clinici complessi. Il reclutamento è avvenuto dal mese di marzo al mese di maggio 2024. Ai pazienti è stato somministrato un questionario di screening delle red-flags per amiloidosi. Inoltre i soggetti sono stati sottoposti ad elettroencefalografia agli arti superiori e/o inferiori. Ai pazienti positivi allo screening è stato inoltre proposto di essere sottoposti ad ecografia di nervo per la misura della *cross sectional area* (CSA) del nervo mediano al polso ed esecuzione in concomitanza del test genetico per la ricerca di mutazioni nel gene TTR.

RISULTATI: Dall'analisi dei dati rilevati la popolazione totale è di 93 pazienti (28 maschi, 65 femmine), popolazione STC 73 (20 maschi, 53 femmine), popolazione PN-ass 20 (8 maschi, 12 femmine). L'età media è di 62,09 ± 14,15 anni.

È stata rilevata la presenza di red-flag in 65 pazienti su 93 (70%), di cui 18 maschi, 19%; 47 femmine, 51% (età media 63,22 anni, deviazione standard ± 13,41 anni). È stata rilevata la presenza di red-flag in 49 su 73 (66%) dei pazienti affetti da **STC** di cui 13 maschi; 36 femmine (età media 61,61 anni, deviazione standard ± 13,05 anni).

Tra i pazienti con **PN-ass** le red-flags erano presenti in 16 su 20 (80%) di cui 5 maschi; 11 femmine (età media 68,13 anni, deviazione standard ± 13,73 anni). 23 pazienti sono stati sottoposti al test genetico e all'ecografia di nervo (CSA media 9,4 mm² a destra; 9,3 mm² a sinistra; deviazione standard ± 2,99 mm² destra; ± 2,84 mm² sinistra):

- 18 pazienti STC (78%) di cui 3 maschi, 15 femmine (età media 55,33 anni; deviazione standard 9,08 ± anni)
- 3 pazienti PNass (13%) di cui 1 maschio, 2 femmine (età media 58 anni, deviazione standard 11,36 ± anni)

- La ricerca della mutazione del gene TTR è risultata negativa in tutti i soggetti.

CONCLUSIONI: nei pazienti che eseguono lo studio elettro-neurografico per STC o polineuropatia la frequenza delle red-flag per la diagnosi di amiloidosi è elevata e sicuramente poco indagata nella pratica clinica routinaria. Nonostante ciò non si sono fatte nuove diagnosi.

SIGLE: STC (Sindrome del tunnel carpale), TC (tunnel carpale), ATTRv (amiloidosi da transtiretina), EMG (elettromiografia), ENG (elettro-neurografia), VCM (velocità di conduzione motoria), VCS (velocità di conduzione sensitiva), CSA (cross sectional area), PN-ass (polineuropatia assonale)

PAROLE CHIAVE: Sindrome del tunnel carpale, mononeuropatia, polineuropatia assonale, amiloidosi ereditaria da transtiretina, red-flag, questionari, ecografia di nervo.

INTRODUZIONE

Definizione della patologia

L'amiloidosi da transtiretina è una patologia ereditaria rara, progressiva e potenzialmente letale, caratterizzata dalla deposizione extracellulare di fibrille amiloidi derivate dalla transtiretina in nervi periferici e del sistema nervoso vegetativo, cuore e altri organi.¹

Le principali cause di mortalità e disabilità sono dovute al coinvolgimento cardiaco: la malattia se non trattata porta a morte in pochi anni.

La diagnosi precoce è fondamentale per dare ai pazienti un'aspettativa di vita migliore vista l'esistenza di nuovi trattamenti efficaci.²

La prevalenza della malattia è altamente variabile tra i paesi endemici e non endemici e la prevalenza globale è stata stimata in 10.186 persone (intervallo 5526–38.468).

Nelle regioni in cui l'amiloidosi ATTRv non è endemica, la diagnosi tarda di 3-4 anni ed è fondamentale che sia precoce in quanto negli ultimi anni si è giunti a terapie che cambiano il corso e la prognosi della patologia.

I test genetici sono essenziali per confermare la diagnosi di ATTRv e per il monitoraggio dei portatori asintomatici.³

¹ (Conceição, 2016)

² (Salvalaggio & al., 2020)

³ (Manganelli & Al., 2022)

Eziologia

CARATTERISTICA	ATTRv (variante)	ATTRwt (wild type)
CAUSA	Mutazione genetica	Invecchiamento della proteina o altri fattori
EREDITARIETÀ	Spesso ereditaria	Acquisita
ETÀ DI INSORGENZA	Può manifestarsi in età più giovane	Più comune negli anziani
ORGANI COINVOLTI	Cuore, nervi, reni e altri	Principalmente cuore e tessuti molli

Figura 1: differenze ATTRv e ATTRwt

La transtiretina (TTR) o prealbumina⁴ è una proteina tetramericata codificata da un gene di quattro esoni sul cromosoma 18q12.1.⁵ Questa proteina di trasporto permette la circolazione della tiroxina (T4) e della vitamina A.⁶ Essa viene sintetizzata dal fegato, pancreas, dall'epitelio pigmentato retinico ed è presente nel siero e nel liquido cerebrospinale⁷ in quanto viene sintetizzata dai plessi corioidei.⁸

Il popolo italiano presenta eterogeneità di **genotipo** e una trentina di mutazioni ad oggi riscontrate.

A livello **fenotipico** le manifestazioni variano sia dal punto di vista dell'età d'esordio, sia dal punto di vista dei sintomi.

Ci sono fenotipi solo cardiaci, fenotipi con sintomi solo neurologici e svariate mutazioni che portano a fenotipi intermedi o misti.

Il fenotipo **misto** con esordio oltre i 50 anni di età, detto anche ad **esordio ritardato**, è ampiamente documentato nella popolazione italiana.⁹

AMILOIDOSI ATTRv

Ogni mutazione mostra un diverso modello di presentazione clinica, inclusi variabili coinvolgimenti cardiaci e nervosi, età di insorgenza e progressione della malattia. Alcune mutazioni patogene possono essere associate a un coinvolgimento prominente dei nervi periferici (ATTRv-PN) come Val30Met,¹⁰ Ala97Ser e Ser50Arg, mentre altre sono prevalentemente legate alla cardiomiopatia (ATTRv-CM) come Ile68Leu, Val122Ile, Thr60Ala e Leu111Met.¹¹

⁴ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁵ (Manganelli & Al., 2022)

⁶ (Manganelli & Al., 2022)

⁷ (Tozza, et al., 2021)

⁸ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁹ (Mussinelli & Obici, 2020)

¹⁰ Il coinvolgimento delle piccole fibre è tipico del fenotipo V30M ATTRv ad esordio precoce.

¹¹ (Poli, et al., 2023)

L'eterogeneità genotipica e fenotipica (fig 1¹²) della malattia e la capacità della proteina amiloide di depositarsi in vari tessuti, sottolineano la necessità di una gestione multidisciplinare della patologia.¹³

È una malattia eterogenea che, a seconda della mutazione, manifesta sintomi:

- neurologici
- cardiaci
- misti

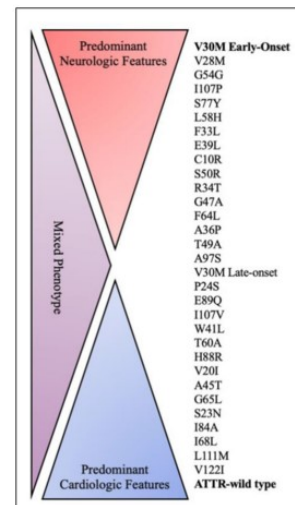


Figura 2: eterogeneità della malattia in base alle mutazioni

SINTOMI NEUROLOGICI

La neuropatia che caratterizza i pazienti portatori di ATTRv è una **polineuropatia assonale lunghezza dipendente** che coinvolge fibre nervose piccole (sensoriali e autonome) nei primi stadi e fibre nervose grandi (sensoriali e motorie) negli stadi più avanzati.

Le fibrille amiloidi si depositano inizialmente nei gangli, causando una neuropatia assonale. Non c'è evidenza di depositi di amiloide nei segmenti distali alla biopsia del nervo surale. La progressione dei depositi di fibrille amiloidi si diffonde lungo i nervi, portando a caratteristiche demielinizzanti e ad una grave perdita assonale.¹⁴

La neuropatia iniziale delle **piccole fibre** progredisce fino al coinvolgimento delle fibre più grandi. Ciò stratifica nel paziente ingravescenti disfunzioni che conducono alla morte.¹⁵

I pazienti con la forma ad esordio precoce passano attraverso delle fasi di progressione della malattia:

- stadio 1: polineuropatia sensitiva
- stadio 2: difficoltà nella deambulazione indipendente
- stadio 3: deambulazione con ausili
- stadio 4: necessità di sedia a rotelle

¹² (Poli, et al., 2023)

¹³ (Gentile & Al., 2023)

¹⁴ (Tozza, et al., 2021)

¹⁵ (Manganelli & Al., 2022)

Impiegano circa 5,5 anni a passare dallo stadio 1 allo stadio 2 e 4,8 anni dallo stadio 2 allo stadio 3.¹⁶

Nei fenotipi ATTRv ad **esordio tardivo (V30M** e la maggior parte dei **non-V30M**), l'evidenza patologica dimostra un coinvolgimento precoce di tutti i tipi di fibre nervose, anche se la compromissione delle fibre più grandi di solito supera quelle più piccole.

In questo contesto il paziente lamenta sintomi disautonomici.

Nei pazienti con forma ad esordio tardivo, la progressione è più rapida e richiede 2-4 anni per passare dallo stadio 1 allo stadio 2 e 2-3 anni da dallo stadio 2 allo stadio 3.

Nelle aree non endemiche ci sono pazienti sporadici con fenotipo a **esordio tardivo** che presentano una **polineuropatia assonale sensoriale o sensorio-motoria** lunghezza dipendente.¹⁷

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) monolaterale o bilaterale sembra essere il primo segno della malattia che anticipa di diversi anni il coinvolgimento sistemico.¹⁸ La STC è stata recentemente proposta come red flag precoce di malattia per lo sviluppo futuro di insufficienza cardiaca e altre implicazioni cardiovascolari avverse, tra cui l'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR). In particolare, nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) di non definita origine.¹⁹

SINTOMI CARDIACI

L'**ipertrofia ventricolare sinistra (LVH)** o cuore ipertrofico è considerato un reperto tipico per l'amiloidosi. Tale condizione porta nel tempo ad episodi sempre più frequenti di scompenso cardiaco.

Da uno studio è emerso che circa un terzo dei pazienti operati di STC avevano LVH di non definita origine che è stata ignorata e questa caratteristica ha portato i pazienti a sviluppare scompensi cardiaci entro 2-3 anni dall'operazione al tunnel carpale e alla morte entro 3-5 anni.

¹⁶ (Nagappa & Sinha, 2020)

¹⁷ (Manganelli & Al., 2022)

¹⁸ (Mussinelli & Obici, 2020)

¹⁹ (Porcari, 2022)

Inoltre, nei pazienti con ATTRv sono frequenti le aritmie cardiache come la fibrillazione atriale.²⁰

SINTOMI MISTI

La maggior parte delle mutazioni conosciute mostra un fenotipo misto con sintomi e segni neurologici e cardiologici, con eterogeneità clinica evidente anche tra soggetti che condividono la stessa mutazione a causa della penetranza incompleta. Quindi, essendo una patologia multisistemica, bisogna tenere in considerazione anche sintomi che riguardano gli occhi, i reni e l'apparato gastro-intestinale.²¹

²⁰ (Porcari, 2022)

²¹ (Poli, et al., 2023)

Patogenesi

Il funzionamento del meccanismo neurodegenerativo causato dall'amiloidosi da TTR è ancora largamente sconosciuto.²²

Si sa però che la transtiretina mutata diventa un tetramero instabile che si dissocia in monomeri mal ripiegati, formando oligomeri che infine si aggregano alle fibrille amiloidi con la struttura tipica dei foglietti β incrociati.²³

Le mutazioni che comportano l'alterazione della TTR sono mutazioni missenso e destabilizzando il tetramero, portando alla formazione di fibrille amiloidi.

I depositi si formano prevalentemente nel sistema nervoso periferico e nel cuore, ma possono interessare anche altri organi,²⁴ come cervello, reni, pelle, muscoli.²⁵

L'amiloidosi **ATTRv** è causata da una delle oltre 130 **mutazioni** patogenetiche dando origine all'amiloidosi ereditaria.

Esiste anche l'ATTR wild-type o **ATTRwt** che è la forma acquisita/senile in cui l'accumulo di TTR è dato dal fatto che con l'età, in alcuni soggetti predisposti, la proteina si destabilizza creando gli accumuli di amiloide.²⁶

A seconda del tipo di mutazione cambia anche la tipologia di residui di amiloide in quanto:

- nell'amiloidosi ad **esordio precoce** esse sono lunghe e spesse
- nell'amiloidosi ad **esordio tardivo** sono corte e sottili

La tipologia di frammenti di TTR nei pazienti con esordio tardivo è a lunghezza intera e non fibrillari (tipo A), mentre nei pazienti con esordio precoce sono presenti fibrille a lunghezza intera (tipo B).

Nella variante Val30Met è stato documentato che i gangli delle radici dorsali e i gangli autonomici siano le aree principali di deposito della TTR in quanto la permeabilità della barriera emato-nervosa è maggiore in sede prossimale. Questo giustifica il fatto che le biopsie di nervo periferico non sempre siano indicative, nonostante il nervo si degeneri in senso disto-prossimale. Dato confermato anche

²² (Tozza, et al., 2021)

²³ (Tozza, et al., 2021)

²⁴ (Manganelli & Al., 2022)

²⁵ (Tozza, et al., 2021)

²⁶ (Gentile & Al., 2023)

dalla neurografia a risonanza magnetica dove sono stati riscontrati sia nei pazienti pre-sintomatici che quelli sintomatici, depositi di amiloide in sede prossimale.

Negli stadi iniziali della patologia invece, con la biopsia cutanea, è stata riscontrata una perdita di fibre nervose, ma in assenza o in presenza minima di depositi si amiloide.²⁷

Si suppone che esista un effetto meccanico diretto degli aggregati di TTR sulle fibre nervose poiché sono state osservate alterazioni della struttura del nervo come:

- distorsioni della guaina mielinica
- demielinizzazione segmentale
- degenerazione assonale

Queste conseguenze sono tipicamente accadute nei pazienti con esordio precoce, dove le fibrille amiloidi lunghe e spesse invadono e diventano indistinguibili dalle membrane basali e citoplasmatiche, portando all'atrofia delle cellule di Schwann.²⁸

È stato dimostrato che gli aggregati di TTR non fibrillari sono tossici e producono stress infiammatorio e ossidativo neuronale, portando infine alla morte neuronale. L'effetto tossico sembra essere il principale meccanismo patogenetico neurodegenerativo nei pazienti con ATTRv a esordio tardivo, in cui predominano le fibrille di tipo A (aggregati maturi e pre-fibrillari).

Altri meccanismi patogenetici da considerare sono:

- l'ischemia nervosa causata da amiloidi perivascolari
- la scissione inefficiente degli aggregati di TTR
- la disfunzione delle cellule di Schwann e delle cellule gliali²⁹

Epidemiologia

Nell'ATTRv è difficile stabilire un paziente tipo in quanto le manifestazioni cliniche differiscono per età di insorgenza, coinvolgimento degli organi e gravità della malattia.

L'ATTRv colpisce maschi e femmine, solitamente senza una prevalenza di genere significativa, tuttavia si ipotizza che il genitore portatore del gene mutato influenzi

²⁷ (Tozza, et al., 2021)

²⁸ (Tozza, et al., 2021)

²⁹ (Gentile & Al., 2023)

la trasmissione poiché l'ereditarietà materna della mutazione sembra essere correlata a un rischio maggiore di malattia.

Nelle famiglie con malattia a esordio tardivo, è stata riportata una predominanza maschile.³⁰

In altri studi il paziente tipo risulta essere prevalentemente di sesso maschile in tutti i sottogruppi del genotipo.

L'età media di insorgenza della sintomatologia dell'ATTRv è di circa 56 anni, mentre nei pazienti con ATTRwt l'età è più avanzata.

Alla diagnosi, il tempo medio di insorgenza dei sintomi è di circa 4 anni in tutti i pazienti sintomatici, ma con una variabilità tra i 2,8 e i 4,6 anni tra i sottogruppi ad esordio precoce e il sottogruppo ATTRwt.³¹

³⁰ (Poli, et al., 2023)

³¹ (Gentile & Al., 2023)

Sintomi

L'amiloidosi da transtiretina può presentarsi in vari modi: aritmie cardiache, dispnea da sforzo, arresti cardiaci, ipertrofia cardiaca, anomalie della conduzione, per quanto riguarda i sintomi cardiaci.

Per quanto riguarda il sistema nervoso periferico i sintomi sono molteplici: parestesie, dolore neuropatico, alterata sensibilità al dolore o alla temperatura, disturbi dell'equilibrio per scarsità/assenza di sensibilità alle estremità distali, ipotensione ortostatica, alterazioni gastro-intestinali, disfunzione vescicale, iper/ipoidrosi, disfunzione erettile, stenosi del canale vertebrale, rottura del capo lungo del bicipite brachiale.³²

I portatori sani solitamente non manifestano i sintomi.³³

SINTOMI NEUROLOGICI: POLINEUROPATIA AMILOIDOTICA

Il sistema nervoso periferico, in questo contesto patologico, è colpito nelle sue fibre più distali (arti inferiori) da una **polineuropatia assonale sensitivo-motoria**. La distribuzione è lunghezza-dipendente e simmetrica.

Le fibre di **piccolo calibro** sono le prime ad essere colpite e il paziente avverte sintomi come parestesie, dolore neuropatico e alterazione della sensibilità termica. La progressione della degenerazione compromette le fibre di calibro più spesso (sia sensitive che motorie) fino a pregiudicare anche gli arti superiori.

Il paziente è ipostenico e ipotrofico.³⁴

SISTEMA NERVOSO AUTONOMICO

La comparsa precoce di compromissioni autonome nei pazienti con neuropatia periferica somatica rappresenta per i clinici un segnale di allarme che può creare un sospetto per ATTRv.³⁵

I sintomi disautonomici annoverano: l'ipotensione ortostatica, difficoltà nella minzione e negli uomini disfunzione erettile talvolta precoce.

³² (Gentile & Al., 2023)

³³ (Gentile & Al., 2023)

³⁴ (Mussinelli & Obici, 2020)

³⁵ (Tozza, et al., 2021)

Dal punto di vista gastrointestinale il paziente è soggetto a perdita ponderale e malnutrizione in quanto vi è una singolare alternanza della motilità che vede il passaggio da condizioni di diarrea (anche cronica) a periodi di stipsi ostinata.³⁶

Nel fenotipo a esordio precoce e nello stadio precoce della malattia, la perdita preferenziale di fibre di piccolo calibro dà origine a sintomi di neuropatia delle piccole fibre che rappresenta la prima caratteristica clinica. I pazienti notano principalmente dolore e disfunzione della sensazione termica e disautonomia, inclusi disturbi gastrointestinali, cardiovascolari, sessuali e della sudorazione.

I **sintomi neuropatici** iniziano tipicamente nei piedi e successivamente si estendono prossimalmente seguendo un modello di degenerazione assonale disto-proximale.

La progressione della malattia porta ad un coinvolgimento diffuso delle fibre nervose, comprese quelle di grande calibro, sia sensoriali che motorie.

La neuropatia periferica delle grandi fibre progredisce nell'ATTRv a esordio precoce e i pazienti accumulano disabilità nel tempo, passando dallo stadio 1 (neuropatia sensoriale che porta a difficoltà nel camminare senza assistenza), allo stadio 2 (neuropatia sensomotoria che necessita di assistenza per camminare), allo stadio 3 (costretti su sedia a rotelle o a letto) della malattia e infine muoiono entro circa 12 anni dall'esordio della malattia.³⁷

SISTEMA CARDIACO

Il cuore è colpito principalmente nell'amiloidosi da TTR wild-type (ATTRwt): è una condizione acquisita che si sviluppa con l'età e colpisce comunemente gli uomini sopra i 60 anni.³⁸

Le problematiche cardiache sono le uniche manifestazioni cliniche coerenti e in Italia il fenotipo cardiaco è trovato sovente nel centro-nord con variante **Ile68Leu**, oppure in concomitanza col quadro neurologico. Quando questo fenotipo si manifesta, la prognosi è sfavorevole.³⁹

³⁶ (Mussinelli & Obici, 2020)

³⁷ (Tozza, et al., 2021)

³⁸ (Poli, et al., 2023)

³⁹ (Mussinelli & Obici, 2020)

Diagnosi

È una diagnosi relativamente semplice in quanto è sufficiente svolgere un test genetico salivare per individuare la mutazione della TTR ed eventualmente (ma non sempre è necessario) identificare i depositi di amiloide ad un esame istologico.⁴⁰

La diagnosi di amiloidosi ATTRv è però insidiosa a causa della scarsa consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari.

La caratterizzazione clinica precisa della malattia porterebbe all'individuazione e all'intervento precoce con un outcome favorevole per i pazienti, ma le manifestazioni cliniche dell'amiloidosi spesso conducono a **misdiagnosi** in quanto riferibili a patologie più comuni.

Se l'amiloidosi ATTRv non viene trattata, le stime di sopravvivenza mediana nei pazienti variano da 2 a 10 anni, a seconda del genotipo e di altri fattori.⁴¹

La **storia familiare** è tanto importante quanto sottovalutata in quanto può rivelare portatori non consapevoli.⁴²

Una volta raggiunta la diagnosi di amiloidosi ATTRv, sono necessarie ulteriori indagini per valutare l'estensione e la gravità del coinvolgimento degli organi.

Il monitoraggio elettroencefalografico della polineuropatia è uno strumento utile nella pratica clinica per valutarne la progressione.⁴³

SCINTIGRAFIA

La scintigrafia con tracciante osseo (99mTc-DPD, 99mTc-HMDP e 99mTc-PYP) è l'unica metodica di imaging che permette un'individuazione precisa dei depositi di amiloide da TTR a livello del cuore con alta sensibilità e specificità⁴⁴ ed è il criterio che esclude la biopsia.⁴⁵

⁴⁰ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁴¹ (Gentile & Al., 2023)

⁴² (Gentile & Al., 2023)

⁴³ (Manganelli & Al., 2022)

⁴⁴ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁴⁵ (Wisniewski & Ashutosh, 2020)

BIOPSIA

La **biopsia** di **organo** o di un **tessuto** può essere richiesta quando c'è il sospetto di amiloidosi, ma nell'amiloidosi da transtiretina questo passaggio può essere evitato in quanto⁴⁶ la sensibilità alla biopsia non è elevata e si può arrivare alla diagnosi attraverso il sospetto clinico, i risultati degli esami strumentali e il test genetico.⁴⁷

Quando si esegue la biopsia è necessario individuare con attenzione la proteina che forma le fibrille amiloidi per stabilire il tipo di amiloidosi, in quanto un'errata tipizzazione della proteina conduce ad un trattamento non adatto al paziente.

La rilevazione di depositi di amiloide nei nervi periferici sembra essere correlata alla durata della malattia sia nell'ATTRv a insorgenza precoce che tardiva.

Nelle fasi avanzate della malattia, i risultati della **biopsia del nervo surale** mostrano:

- occasionali depositi di amiloide (la loro assenza non esclude la diagnosi)
- perdita evidente degli assoni
- anomalie della mielina⁴⁸

Nella biopsia del nervo surale i risultati sono differenti a seconda della tipologia di mutazione.

Nelle amiloidosi ad esordio precoce c'è una perdita di piccole fibre, mentre nell'amiloidosi ad esordio tardivo è variabile: essa può colpire fibre piccole, mentre in altri casi sia le fibre di calibro grande che le mielinizzate piccole, mentre le non mielinizzate rimangono conservate.

I depositi di fibrille amiloidi sono riscontrabili con maggiore evidenza nei gangli della radice dorsale e i gangli simpatici.

Le **biopsie cutanee**, nelle prime fasi della malattia, mostrano una perdita di fibre nervose, ma il deposito di amiloide è irrilevante o minimo rispetto alle fasi più avanzate dell'amiloidosi ATTRv.⁴⁹

⁴⁶ (Wisniewski & Ashutosh, 2020)

⁴⁷ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁴⁸ (Manganelli & Al., 2022)

⁴⁹ (Manganelli & Al., 2022)

TEST GENETICO

È il gold standard per la diagnosi dell'amiloidosi da transtiretina in quanto individua la presenza della mutazione che comporta la malattia.

Una volta identificata una persona con la mutazione, è altrettanto importante porre il resto della famiglia a conoscenza della possibilità dell'anomalia genetica e valutare le conseguenze di conoscere o meno l'esito del test genetico presintomatico.

È una scelta che comporta un carico emotivo e psicologico importante per i familiari che devono scegliere se sapere o meno della positività alla mutazione, ma ad oggi il monitoraggio dei pazienti e le terapie prevengono il peggioramento della patologia riescono a tutelare in maniera efficace i portatori.⁵⁰

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La **polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP)** è spesso una diagnosi errata comune per l'ATTRv.

Le caratteristiche elettrofisiologiche possono essere simili a quelle di molte altre neuropatie, comprese quelle dismetaboliche (ad es. diabete mellito), tossiche, nutrizionali, paraneoplastiche, infettive o CMT a insorgenza tardiva.

La caratteristica più evidente della neuropatia ATTRv nella diagnosi differenziale è il suo decorso progressivo.

Un'altra diagnosi difficile riguarda le **neuropatie paraproteinemiche**, come l'**amiloidosi a catene leggere (AL)** e la **sindrome POEMS**.

Queste condizioni presentano somiglianze cliniche ed elettrofisiologiche con la neuropatia ATTRv, poiché mostrano caratteristiche sia di tipo assonale che demielinizzanti e coinvolgono più sistemi (ad esempio, il cuore nell'amiloidosi).

Dato che una paraproteinemia di significato sconosciuto può coesistere con l'amiloidosi ATTRv, è necessaria una valutazione ematologica per escludere una discrasia plasmacellulare.

Inoltre, la scintigrafia per rilevare l'assorbimento cardiaco di traccianti ossei come il 99mTc-DPD, il 99mTc-HMDP o il 99mTc-PYP può essere utile per differenziare

⁵⁰ (Mussinelli & Obici, 2020)

tra catene leggere di immunoglobuline monoclonali e amiloidosi cardiaca correlata al TTR.

Va considerata anche la possibilità di una bassa sensibilità per specifiche mutazioni (ad esempio, Phe64Leu). D'altra parte, molti studi confermano che i livelli di VEGF potrebbero essere utili per distinguere la sindrome POEMS dall'amiloidosi.⁵¹

Misdiagnosi

L'ATTRv essendo una malattia multisistemica (fig. 2⁵²) indica sintomi che spesso imitano quelli di altre malattie più comuni, rendendo difficile una diagnosi accurata e tempestiva dell'amiloidosi ATTRv.⁵³

La misdiagnosi più comune è sicuramente una semplice **polineuropatia**.

Il danno assonale è la caratteristica più riportata e molto spesso viene descritta anche la demielinizzazione che può portare a una diagnosi errata con altre polineuropatie acquisite o ereditarie.⁵⁴

Le misdiagnosi si possono raggruppare in base a tre macroaree: cardiache, neurologiche e gastro-intestinali.

Cardiache:

- cardiomiopatia ipertrofica
- cardiopatia ipertensiva
- insufficienza cardiaca indifferenziata con frazione di eiezione preservata
- stenosi aortica degenerativa senza complicanze

Neurologiche:

- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica

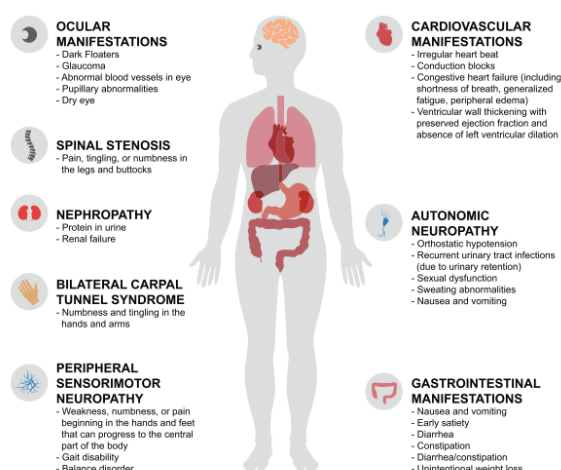


Figura 3: ATTRv malattia multisistemica

⁵¹ (Manganelli & Al., 2022)

⁵² (Gertz, Adams, & Ando, 2020)

⁵³ (Gertz, Adams, & Ando, 2020)

⁵⁴ (Poli, et al., 2023)

- Neuropatia associata a gammopatia monoclonale
- Polineuropatia assonale idiopatica
- Sindrome del tunnel carpale
- Stenosi spinale lombare
- Neuropatia diabetica
- Neuropatia motoria
- Sclerosi laterale amiotrofica

Gastro-intestinali:

- Sindrome dell'intestino irritabile
- Sindrome infiammatoria intestinale
- Diarrea idiopatica
- Malassorbimento idiopatico degli acidi biliari
- Pseudo-ostruzione

Common Misdiagnosis	ATTR Symptoms Contradicting Given Diagnosis
Cardiac	
Hypertrophic cardiomyopathy	Discordant voltage to mass ratio
Hypertensive heart disease	Discordant voltage to mass ratio; intolerance to beta blockers; waning need for antihypertensives
Undifferentiated heart failure with preserved ejection fraction	Nondilated hypertrophic LV
Uncomplicated degenerative aortic stenosis	Reduced longitudinal strain Frequent low-flow, low-gradient paradoxical pattern Thickened atrioventricular valves
Neurologic	
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Pain in the limbs, dysautonomia (erectile dysfunction, OH), symmetric polyneuropathy in upper limbs
Monoclonal gammopathy-associated neuropathy	Autonomic dysfunction (erectile dysfunction, OH)
Idiopathic axonal polyneuropathy	Dysautonomia (erectile dysfunction, OH), walking difficulties
CTS	Worsening of upper limb symptoms despite CTS surgery
Lumbar spinal stenosis	Failure to relieve symptoms in spite of spine surgery
Diabetic neuropathy	Walking difficulties
Amyotrophic lateral sclerosis	No upper motor neuron syndrome Reduction of amplitude of SNAP
Motor neuropathy	Reduction of amplitude of SNAP
Gastrointestinal	
Inflammatory bowel syndrome	Absence of inflammation
Irritable bowel syndrome	Absence of or only minor abdominal pain; weight loss
Idiopathic diarrhea	Weight loss
Idiopathic bile acid malabsorption	
Pseudo-obstruction	Absence of or only minor abdominal pain or radiologic findings of intestinal obstruction

ATTR Transthyretin amyloidosis, CTS Carpal tunnel syndrome, GI Gastrointestinal, LV Left ventricle, OH Orthostatic hypotension, SNAP Sensory nerve action potential

Figura 4: riepilogo delle misdiagnosi più comuni

A causa dei vari organi colpiti la qualità della vita dei pazienti non diagnosticati è ai minimi termini e i caregiver ne risentono. Questi pazienti vedono diversi specialisti prima di riuscire ad avere delle risposte.⁵⁵

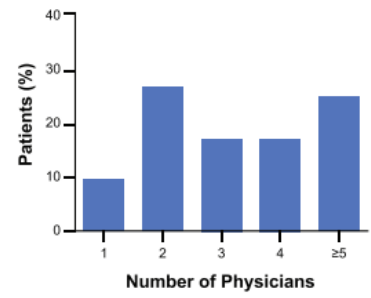


Figura 5: numero di specialisti visti dal paziente prima di ricevere una diagnosi corretta

⁵⁵ (Gertz, Adams, & Ando, 2020)

Terapie e trattamenti

TRAPIANTO

In passato uno dei metodi inizialmente utilizzati per curare l'amiloidosi in alcuni pazienti è stato il trapianto di **fegato** e di **cuore**.

Una delle controindicazioni riscontrate è stato che il trapianto, singolo o di entrambi gli organi poteva essere eseguito solo in soggetti giovani con tutte le complicazioni legate all'intervento e alla compatibilità degli organi.

È stato valutato inoltre che, nonostante il trapianto, la progressione dell'amiloidosi non si arresta.

La wt-TTR può continuare ad accumularsi nel cuore e sui nervi portando a cardiomiopatia amiloide e alla progressione della polineuropatia.⁵⁶

Il trapianto di fegato è stato utilizzato negli anni '90 fino a tempi recenti trovando beneficio in alcuni pazienti in quanto la rimozione della proteina mutata dal circolo viene sostituita da quella normale: ciò porta ad un arresto della neuropatia periferica con miglioramento dell'aspettativa di vita.

Non tutte le amiloidosi possono essere trattate col trapianto di fegato, soprattutto in Italia dove è maggiormente diffusa la variante non-V30M e quella ad esordio tardivo: sono varianti che migliorano poco con questo protocollo terapeutico, in quanto il danno cardiaco continua ugualmente a progredire.⁵⁷

FARMACI

I progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici molecolari e nelle tecnologie farmacologiche hanno portato a una rivoluzione terapeutica inaspettata nell'amiloidosi ATTRv.

Fino a poco tempo fa, i farmaci, il sollievo sintomatico e il trapianto epatico ortotopico erano le uniche opzioni per l'ATTRv, con risultati più favorevoli nei pazienti con esordio precoce V30M.

Sono stati sviluppati nuovi agenti per sopprimere la produzione di TTR amiloidogenico sia *wild type* (wt) che variante (ATTRv), nonché la formazione di fibrille.

⁵⁶ (Maurer & Al., 2016)

⁵⁷ (Mussinelli & Obici, 2020)

Il panorama attuale degli approcci farmaceutici per l'ATTRv include stabilizzatori di TTR, silenziatori di TTR e distruttori di TTR.⁵⁸

Le nuove terapie permettono la soppressione della concentrazione di TTR circolante con farmaci che agiscono come gene-silencing (Inortesen e Patisiran). Tafamidis invece stabilizza il tetramero impedendo la dissociazione e il misfolding della proteina.

I farmaci:

- TAFAMIDIS: è il primo farmaco che permette di stabilizzare il tetramero della TTR impedendo e prevenendo la dissociazione in monomeri amiloidogenici.⁵⁹
- INOTERSEN: è un oligonucleotide antisense che degrada l'mRNA della transtiretina (sia mutata che normale) negli epatociti. Impedisce la sintesi della proteina diminuendone la concentrazione fino all'80%.
I pazienti con polineuropatia in stadio FAP I e II hanno riscontrato un miglioramento della qualità di vita con riduzione della neuropatia. Viene somministrato per via sottocutanea una volta a settimana ed è disponibile alla prescrizione anche in Italia.⁶⁰
- PATISIRAN: è simile al meccanismo di Inotersen. Sopprime la sintesi epatica della transtiretina ma agisce con una dinamica di silenziamento genico che sfrutta il processo di RNA-interference. Il farmaco si somministra ogni tre settimane per via endovenosa. Anche con questo farmaco si riscontra un miglioramento della polineuropatia periferica e autonoma, permettendo una conservazione della funzionalità nervosa. È disponibile alla prescrizione anche in Italia.⁶¹
- VUTRISIRAN: è il farmaco più recente a disposizione, sfrutta anch'esso il meccanismo dell' RNA-interference in maniera analoga al Patisiran. La modalità di somministrazione sottocute, anziché endovena è ciò che lo distingue da Patisiran ed è sufficiente una somministrazione ogni 3 mesi per silenziare la sintesi epatica della transtiretina.

⁵⁸ (Manganelli & Al., 2022)

⁵⁹ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁶⁰ (Mussinelli & Obici, 2020)

⁶¹ (Mussinelli & Obici, 2020)

OBIETTIVO DELLA TESI

L'**obiettivo** di questo lavoro di tesi è di individuare la prevalenza delle “red flags” per la diagnosi precoce dell'amiloidosi in zone dove la malattia viene sottodiagnosticata.

L'**ipotesi** è che tra i pazienti con la sindrome del tunnel carpale e la polineuropatia assonale idiopatica vi siano alcuni pazienti affetti da amiloidosi che, se sospettata in tempo, attraverso delle red-flag, potrebbero ricevere una diagnosi precoce e quindi un trattamento tempestivo.

Inoltre, come obiettivo secondario, ci si propone di eseguire il test genetico per la ricerca di mutazioni del gene TTR dei pazienti con la presenza di red-flag.

Un ultimo fine di questo lavoro è aumentare la consapevolezza verso la diagnosi precoce dell'amiloidosi, malattia tuttora sotto-diagnosticata.

DISEGNO DELLO STUDIO

TIPO DI STUDIO

Si esegue uno studio prospettico-osservazionale.

PARTECIPANTI

PRIMA FASE

Nella prima fase dello studio si scelgono i candidati adatti alla somministrazione del questionario. Essi sono stati selezionati dalla popolazione generale che si presenta presso gli ambulatori di elettromiografia con impegnativa medica, presso l'UOC di Neurologia dell'ospedale Santa Maria della Misericordia (Rovigo).

Si **escludono** dal questionario i pazienti che presentano nel quesito diagnostico dell'impegnativa medica sintomi neurologici legati a:

- traumi contusivi
- controlli in pazienti con ernie discali cervicali e lombari
- pazienti con quadri clinici complessi (neoplasie, malattie rare di varia natura...)

SECONDA FASE

Vengono selezionati i questionari raccolti e in base alla numerosità delle red flag riscontrate, si procede a stilare una lista di persone alle quali proporre il test genetico e l'ecografia di nervo.

Le red flag da tenere in maggiore considerazione sono:

- disautonomie
- sintomi di polineuropatia
- sindrome del tunnel carpale bilaterale di qualsiasi grado

TERZA FASE

Vengono contattati i candidati e viene proposto l'approfondimento dello studio con l'ecografia di nervo e il test genetico dietro consenso informato.

QUARTA FASE

Vengono contattati i candidati positivi alla mutazione del gene che codifica per la transtiretina e il medico propone un programma di follow-up.

Nel caso venisse identificato un positivo, i familiari possono scegliere se essere a conoscenza o meno della mutazione e quindi le possibilità di prevenzione si moltiplicano.

Inoltre l'identificazione dei membri con la mutazione in una famiglia è di importanza fondamentale, in quanto la conoscenza della possibilità di trasmissione delle mutazioni alla progenie è importante per il monitoraggio della trasmissione.

Infine l'organizzazione di un adeguato programma di controllo medico riservato ai soggetti ad alto rischio è utile per istituire misure preventive.

STRUMENTI DI MISURAZIONE: METODI E MATERIALI

In questa sezione viene descritto il metodo ambulatoriale per la rilevazione della Sindrome del Tunnel Carpale e della polineuropatia.

Si fa riferimento al “decalogo” di Emilio Ubiali per un buono studio elettrofisiologico.⁶²

Vengono menzionate brevemente la metodica dell’ecografia di nervo e la metodica utilizzata per il test genetico.

METODI

I pazienti sono stati **selezionati** tra coloro che hanno presentato all'ambulatorio di Elettromiografia (EMG) dell'Ospedale di Santa Maria della Misericordia di Rovigo un'impegnativa con richiesta di sospetta sindrome del tunnel carpale o polineuropatia.

Sono stati **esclusi** i pazienti con esiti di traumi o contesti clinici complessi.

Il reclutamento è avvenuto dal mese di marzo al mese di maggio 2024.

È stato somministrato loro un questionario di screening delle red-flags per amiloidosi prima di essere sottoposti ad elettroencefalografia agli arti superiori e/o inferiori.

I pazienti positivi allo screening sono stati sottoposti ad ecografia di nervo per la misura della *cross sectional area* (CSA) del nervo mediano al polso ed in concomitanza è stato eseguito il test genetico per la ricerca di mutazioni nel gene TTR.

I criteri di valutazione delle red-flags utilizzati sono:

CRITERI DI POSITIVITÀ	
QUESTIONARIO STC:	QUESTIONARIO PN-ass
Sindrome del tunnel carpale bilaterale Sindrome del tunnel carpale bilaterale operato ⁶³ Stenosi del canale Disautonomie Rottura del capo lungo del bicipite brachiale Problemi cardiaci	
CRITERI DI ESCLUSIONE	
QUESTIONARIO STC:	QUESTIONARIO PN-ass
Sindrome del tunnel carpale monolaterale Diabete	

Figura 6: criteri di assegnazione delle red flags

⁶² (Ubiali, 2003) p. 57

⁶³ Sia operato monolateralmente che bilateralmente.

Studio neurofisiologico STC

L'indagine per la Sindrome canalicolare del Tunnel Carpale si esegue su due fronti:

- Clinicamente: si domandano i sintomi al paziente
- Ambulatorialmente: si esegue lo studio elettrofisiologico

I sintomi sono:

- parestesie alle prime tre/quattro dita della mano interessata
- dolore neuropatico che tiene svegli durante la notte e si irradia anche fino al gomito o addirittura alla spalla
- talvolta è presente ipotrofia dell'eminanza thenar
- il sesso maggiormente colpito è quello femminile
- l'età di insorgenza è tra il 40 e i 60 anni⁶⁴

Si eseguono:

- le conduzioni **motorie** del nervo mediano e ulnare e delle latenze distali per valutare che il cMAP sia nella norma
- le conduzioni **sensitive** del nervo mediano, ulnare e radiale per valutare le VCS e le ampiezze dei SAP per valutare che siano nella norma
- le conduzioni dei nervi ulnare e radiale per diagnosi differenziale

I valori principalmente considerati sono quelli della scala di Padua e della Mayo Clinic, ma la gravità della lesione è sulla base discrezionale del medico refertante.

Studio elettrofisiologico di routine per gli arti **superiori**:

CONDUZIONI MOTORIE

Posizione del paziente: disteso sul lettino oppure seduto con il braccio esaminato rivolto verso l'alto e appoggiato ad un cuscino.

Posizione elettrodi:

NERVO MEDIANO

- **ATTIVO**: sul ventre muscolare dell'abditore breve del I dito (ABP)
- **RIFERIMENTO**: falange distale del I dito o prominenza ossea

NERVO ULNARE

⁶⁴ (Ubiali, 2003) p. 423

- ATTIVO: sul ventre muscolare dell'abduktore del V dito (ADM)
- RIFERIMENTO: falange distale del V dito o prominenza ossea

Punti di stimolazione:

NERVO MEDIANO

- Polso (8 cm prossimalmente all'elettrodo di derivazione seguendo il decorso del nervo)
- Gomito (fossa cubitale)
- Onda F: al polso con catodo rivolto prossimalmente all'anodo

NERVO ULNARE

- Polso (8 cm prossimalmente all'elettrodo di derivazione)
- sottogomito (6-10 cm distalmente dall'epicondilo mediale)
- sopragomito (6-10 cm prossimalmente dall'epicondilo mediale)
- Onda F: al polso con catodo rivolto prossimalmente all'anodo

Vengono effettuate le misurazioni tra un punto di stimolazione e l'altro per la valutazione della velocità di conduzione motoria (VCM).

Posizionamento dei maker sugli onset dei potenziali per la valutazione di ampiezza (picco-picco) e latenza.

CONDUZIONI SENSITIVE

Viene utilizzato il metodo antidromico.

Posizione del paziente: disteso sul lettino oppure seduto con il braccio esaminato rivolto verso l'alto in posizione neutra e appoggiato ad un cuscino.

Posizione elettrodi:

NERVO MEDIANO

- ATTIVO: sul I, II, III e IV dito, articolazione interfalangea
- RIFERIMENTO: falange distale del dito corrispondente all'elettrodo attivo o prominenza ossea

NERVO ULNARE

- ATTIVO: sul IV e V dito
- RIFERIMENTO: falange distale del dito corrispondente all'elettrodo attivo o prominenza ossea

NERVO RADIALE

- ATTIVO: sul I dito
- RIFERIMENTO: falange distale del dito corrispondente all'elettrodo attivo o prominente ossea

Punti di stimolazione:

- NERVO MEDIANO: al polso a circa 12-14 cm prossimalmente dall'elettrodo di derivazione, all'altezza del retinacolo dei flessori, parte volare centrale dell'avambraccio
- NERVO ULNARE: al polso a circa 12-14 cm prossimalmente dall'elettrodo di derivazione, all'altezza del retinacolo dei flessori, parte volare mediale dell'avambraccio
- NERVO RADIALE: al polso a circa 12-14 cm prossimalmente dall'elettrodo di derivazione, all'altezza del retinacolo dei flessori, parte volare laterale/radiale dell'avambraccio

Studio neurofisiologico PNP

Viene eseguito lo studio degli arti superiori (come sopra) e successivamente viene affrontata l'indagine distale agli arti inferiori.

I sintomi sono:

- parestesie ai piedi o alle gambe
- dolore neuropatico
- sensazione di "calzino indossato"
- perdita di equilibrio per scarsa sensibilità alla pianta del piede

Studio di routine degli arti **inferiori**:

Posizione del paziente: disteso sul lettino.

Nel caso della rilevazione motoria della conduzione del nervo tibiale posteriore e della rilevazione sensitiva della conduzione del nervo surale, si predilige, ove possibile, la posizione prona.

Ove non fosse possibile, si rileva a paziente supino o coricato sul lato per il nervo surale.

Nel caso della rilevazione motoria della conduzione del nervo peroneo comune, si predilige la posizione supina.

Posizione elettrodi:

NERVO PERONEO COMUNE

- ATTIVO: sul ventre muscolare dell'estensore breve delle dita (EDB)
- RIFERIMENTO: falange distale o prominenza ossea

NERVO TIBIALE POSTERIORE

- ATTIVO: sul ventre muscolare dell'abducente dell'alluce (AH)
- RIFERIMENTO: falange distale o prominenza ossea

Punti di stimolazione:

NERVO PERONEO COMUNE

- Caviglia (8 cm prossimalmente all'elettrodo di derivazione seguendo il decorso del nervo, inframalleolare)
- Testa della fibula
- Poplite (mediale)
- Onda F: caviglia, catodo rivolto prossimalmente all'anodo

NERVO TIBIALE POSTERIORE

- Caviglia mediale, retromalleolare
- Poplite (centrale)
- Onda F: retromalleolare mediale, catodo rivolto prossimalmente all'anodo

Vengono effettuate le misurazioni tra un punto di stimolazione e l'altro per la valutazione della velocità di conduzione motoria (VCM).

Posizionamento dei maker sugli onset dei potenziali per la valutazione di ampiezza (picco-picco) e latenza.

CONDUZIONI SENSITIVE

- nervo surale (punto di stimolazione: al di sotto del gastrocnemio, leggermente lateralizzato a circa 11-14 cm dall'elettrodo registrante)

Test genetico

È stato eseguito il test genetico Genilam⁶⁵, (GenomaGroup) con un kit salivare e inviato per l'analisi al laboratorio.

La procedura prevede che il paziente non mangi, non beva caffè o altre bevande, non fumi e non abbia lavato i denti nell'ora precedente all'esame.

Si è accertato che tutti i pazienti sottoposti al tampone abbiano rispettato il tempo di attesa prima del prelievo salivare.

Ecografia di nervo

L'ecografia è una tipologia di indagine che sfrutta gli ultrasuoni per avere un feedback sia statico che dinamico dei tessuti e per i pazienti risulta una modalità diagnostica confortevole e indolore. Normalmente è impiegata per analizzare l'apparato cardio-circolatorio sia periferico che transcranico, le strutture muscolo-tendinee e l'addome.⁶⁶

È una metodica di imaging che si utilizza in parallelo alla risonanza magnetica, ma restituisce in tempo reale e in maniera dinamica l'attività vascolare, permettendo in aggiunta il fermo immagine di ciò che interessa analizzare.⁶⁷

Il sistema nervoso periferico viene esaminato con questa metodica in pochi centri, ma fornisce informazioni di completamento rispetto all'elettroencefalografia nelle mononeuropatie periferiche da intrappolamento.

Lo studio neurofisiologico nelle mononeuropatie periferiche da intrappolamento come la STC è una modalità di routine, ma con l'imaging ecografico si può anticipare la rilevazione di danni strutturali in fase acuta in quanto la sofferenza del nervo è data da un'alterazione del circolo sanguigno che comporta una compressione. Questo schiacciamento provoca un aumento della pressione interstiziale e l'edema comprime ulteriormente le strutture nervose, generando alterazioni della conduzione nervosa e sintomi sensitivo-motori.

Inoltre è stato riscontrato che esiste una correlazione lineare tra la presenza della sindrome del tunnel carpale e le dimensioni della CSA del nervo mediano al polso in base alla severità dei sintomi. In altre parole: più sono gravi i sintomi della STC, maggiore è l'area occupata del nervo nel punto di intrappolamento.

⁶⁵ (Alnylam Pharmaceuticals, 2020)

⁶⁶ (Lucchetta, 2010)

⁶⁷ (Baracchini & Csiba, 2016)

L'ecografia di nervo è consolidata nel distretto degli **arti superiori** per quanto riguarda il nervo mediano, radiale e ulnare, che possono essere visualizzati in tutto il loro decorso e anche il nervo interosseo posteriore alla sua origine nell'avambraccio.

Per quanto riguarda gli **arti inferiori** è possibile seguire il decorso del nervo peroneo dalla testa della fibula al poplite, il nervo tibiale al poplite e al malleolo mediale della tibia e il nervo surale dal terzo distale al terzo medio della gamba.

I nervi poc'anzi citati sono prevalentemente superficiali, ma è possibile indagare anche strutture più profonde come il plesso brachiale all'altezza delle radici di C5, C6 e C7, sebbene sia un punto più indaginoso da reperire.

PARAMETRI DI VALUTAZIONE

La valutazione morfologica del nervo viene fatta analizzando i seguenti parametri:

- *cross sectional area* (CSA)
- ecogenicità
- variazioni di ecogenicità

Il parametro più importante è la CSA in quanto quantitativamente misurabile.

Il diametro di un nervo diminuisce in maniera progressiva seguendo una direzione prossimo-distale: dai tronchi prossimali si separano i rami secondari, ecc.

L'ecogenicità è invece un parametro qualitativo che cambia al variare della CSA, ma possono esservi problemi tecnici legati sia alla tipologia di sonda, sia problemi morfologici dati dalla profondità della posizione del nervo.⁶⁸

MORFOLOGIA DEL NERVO

Il nervo nell'ecografia in sezione trasversale ha una conformazione ovalare, mentre in sezione longitudinale ha una forma tubulare.

I margini interni in sezione trasversale di un nervo **sano** sono iperecogeni: questa caratteristica viene attribuita dal tessuto connettivo di supporto. All'interno di questi confini s'incontrano i fascicoli nervosi che si presentano come strutture ovali di

⁶⁸ (Lucchetta, 2010)

dimensioni molto inferiori rispetto al perimetro della guaina iperecogena precedentemente citata. Essi conferiscono alla sezione trasversale del nervo il caratteristico aspetto del cavo elettrico reciso all'interno del quale si possono vedere i fili di rame.

Un nervo **infiammato** è caratterizzato da un aumento delle dimensioni della cross sectional area (CSA) in quanto lo schiacciamento della struttura nervosa provoca una compressione dei *vasa nervorum* con conseguente edema e una diminuita ecogenicità delle strutture fascicolari interne tanto da non potele distinguere.⁶⁹

ESECUZIONE

L'indagine ecografica è stata eseguita a paziente seduto con le braccia, rilassate ed estese, appoggiate sulle cosce e palmo rivolto verso l'alto.

La sonda è stata posizionata perpendicolarmente e trasversalmente alla piega del polso per misurare la circonferenza del nervo in sezione trasversale e in maniera tale da ottenere una sezione ellittica/circolare di immediata e una rapida misurazione dell'area.

È stata misurata la CSA del nervo mediano in due punti, bilateralmente:

- all'altezza del retinacolo dei flessori della mano per l'individuazione del nervo
- all'altezza di 1/3 prossimale dell'avambraccio sulla superficie volare, seguendo il decorso del nervo dalla rilevazione distale

Tra il primo e il secondo punto si mantiene la sonda nella posizione ottimale a contatto con la cute. Si segue visivamente e dinamicamente il decorso del nervo. Le aree prese in considerazione per la misurazione sono nel perimetro interno del margine iperecogeno.

⁶⁹ (Lucchetta, 2010)

MATERIALI

Workstation

Le rilevazioni presso l'ambulatorio di elettroencefalografia sono state effettuate con 2 workstation:

- Dantec Keypoint EMG/SCN/PE, con software Keypoint.NET EMG e tecnologia Vicking
- Sistema Nicolet EXD EMG/NCS/EP/IOM, con software Natus Elite e tecnologia Synergy

Per le conduzioni **motorie** sono stati utilizzati elettrodi pregellati sia per quanto riguarda l'attivo che il riferimento, sia per quanto riguarda la terra.

Per le conduzioni **sensitive** sono stati utilizzati elettrodi ad anello imbevuti in gel elettroconduttivo.

Per quanto riguarda la terra sono stati utilizzati elettrodi pregellati circolari.

Le ecografie sono state eseguite con ecografo Philips CX50 PureWave con sonda L12-3.

Questionari

L'obiettivo principale dei questionari è quello di uno screening per individuare possibili red-flag dell'amiloidosi ereditaria da transistretina in pazienti con la STC, o sospetta tale e in pazienti con PNP.

Durante gli ambulatori di elettromiografia sono stati sottoposti ai pazienti due questionari, a seconda della tipologia di candidato:

- un questionario per i pazienti con sospetta Sindrome del Tunnel Carpale (arti superiori)
- un questionario per pazienti con sospetto di polineuropatia o simili (arti inferiori o 4 arti)

I questionari sopra citati sono stati creati appositamente per questo studio basandosi sulle red-flags per ATTRv riportate in letteratura.

La differenza principale è stata introdotta nella parte anagrafica del paziente, che è diversa a seconda se il paziente si presentasse per confermare una diagnosi di sindrome del tunnel carpale o di polineuropatia oppure se si eseguiva un semplice controllo in polineuropatia già nota.

Il questionario è stato somministrato dietro consenso del paziente e sotto forma di intervista anamnestica, in modo tale da ricercare la sintomatologia in maniera più precisa possibile e delucidando i termini complessi al paziente.

La struttura del questionario è la seguente:

- una prima parte che cataloga il paziente in maniera anonima attraverso:
 - a. sesso
 - b. età
 - c. luogo di nascita
 - d. provincia d'origine
 - e. in questa parte del questionario viene chiesto ai pazienti se abbiano una polineuropatia assonale (questionario STC) oppure la sindrome del tunnel carpale (questionario PNP).
- nella seconda parte del questionario si analizza la sintomatologia facendo un'anamnesi approfondita su:
 - a. Neuropatia sensitivo-motoria (sì, no)
 - Dolore neuropatico
 - Alterata sensibilità a dolore/temperatura
 - Intorpidimento e/o formicolio
 - Disturbi dell'equilibrio con instabilità nel camminare
 - Arti coinvolti
 - b. Familiarità per neuropatia (sì, no)
 - c. Stenosi del canale (sì, no)
 - d. Neuropatia autonoma
 - Ipotensione ortostatica (es scompenso della pressione quando si cambia posizione rapidamente sdraiato/seduto/in piedi)
 - Sintomi gastrointestinali (es. calo ponderale, nausea/vomito, modifiche della motilità GI quali diarrea, costipazione, gastroparesi e sazietà precoce)
 - Disfunzione vescicale
 - Iperidrosi/ipoidrosi
 - e. Patologia cardiaca

- Dispnea da sforzo
- Aritmie
- Anomalie di conduzione
- Cardiopatia ipertrofica
- f. Patologia metabolica
 - Diabete
 - Altro
- g. Sindrome del tunnel carpale
 - Monolaterale
 - Bilaterale
 - Operato da una parte
 - Operato da entrambi i lati
 - Recidivante (a seguito di intervento)
 - CSA nervo mediano normale
 - Gravità secondo la scala di Padua:
 - Negativo
 - Grado 1: minimo
 - Grado 2: medio
 - Grado 3: moderato
 - Grado 4: severo
 - Grado 5: estremo
- h. Cross sectional area nervo mediano
- i. Rottura del capo lungo del bicipite brachiale (sì, no)

QUESTIONARIO SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

Screening Amiloidosi hATTR | Sindrome del Tunnel Carpale

DATA:

QUESTIONARIO PAZIENTE	
SESSO:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
ETÀ:
LUOGO DI NASCITA (provincia o stato, se estero):
PROVINCIA DI ORIGINE FAMIGLIA O STATO DI ORIGINE FAMIGLIA (se estero):
POLINEUROPATIA ASSONALE	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
SINTOMI	
NEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA NOTA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dolore neuropatico <input type="checkbox"/> Alterata sensibilità a dolore/temperatura <input type="checkbox"/> Intorpidimento e/o formicolio <input type="checkbox"/> Disturbi dell'equilibrio con instabilità nel camminare
STENOSI DEL CANALE	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
NEUROPATIA AUTONOMICA:	<input type="checkbox"/> Ipotensione ortostatica (es. scompare la pressione quando si cambia posizione rapidamente sdraiato/seduto/in piedi) <input type="checkbox"/> Sintomi gastrointestinali (es. calo ponderale, nausea/vomito, modifiche della motilità GI quali diarrea, costipazione, gastroparesi e sazietà precoce) <input type="checkbox"/> Disfunzione vescicale <input type="checkbox"/> Iperidrosi o sudorazione eccessiva
PATOLOGIA CARDIACA:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dispnea da sforzo <input type="checkbox"/> Aritmie <input type="checkbox"/> Anomalie di conduzione <input type="checkbox"/> Cardiopatia ipertrofica
PATOLOGIA METABOLICA:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Diabete <input type="checkbox"/> Altro
SINDROME DEL TUNNEL CARPALE	<input type="checkbox"/> Monolaterale <input type="checkbox"/> Bilaterale <input type="checkbox"/> Operato da una parte <input type="checkbox"/> Operato da entrambi i lati <input type="checkbox"/> Recidivante (a seguito di intervento) <input type="checkbox"/> CSA nervo mediano normale <input type="checkbox"/> Gravità secondo la scala di Padua: <ul style="list-style-type: none"> ○ Negativo ○ Grado 1: minimo ○ Grado 2: medio ○ Grado 3: moderato ○ Grado 4: severo ○ Grado 5: estremo
CROSS SECTIONAL AREA (CSA) DEL NERVO MEDIANO AL POLSO (ECOGRAFIA):	Inserire valore (mm ²):
PROTTURA CAPO LUNGO DEL MUSCOLO BICIPITE BRACHIALE:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Figura 7: questionario STC

QUESTIONARIO POLINEUROPATIA

Screening Amiloidosi hATTR | Polineuropatia

DATA:

QUESTIONARIO PAZIENTE	
SESSO:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
ETÀ:
LUOGO DI NASCITA (provincia o stato, se estero):
PROVINCIA DI ORIGINE FAMIGLIA O STATO DI ORIGINE FAMIGLIA (se estero):
SINDROME DEL TUNNEL CARPALE:	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO

SINTOMI	
NEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dolore neuropatico <input type="checkbox"/> Alterata sensibilità a dolore/temperatura <input type="checkbox"/> Intorpidimento e/o formicolio <input type="checkbox"/> Disturbi dell'equilibrio con instabilità nel camminare
ARTICOINVOLTI	<input type="checkbox"/> Superiori <input type="checkbox"/> Inferiori <input type="checkbox"/> Entrambi <input type="checkbox"/> Altro
STENOSI DEL CANALE VERTEBRALE	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
NEUROPATIA AUTONOMICA:	<input type="checkbox"/> Ipotensione ortostatica (es scompare della pressione quando si cambia posizione rapidamente sdraiato/seduto/in piedi) <input type="checkbox"/> Sintomi gastrointestinali (es. calo ponderale, nausea/vomito, modifiche della motilità GI quali diarrea, costipazione, gastroparesi e sazietà precoce) <input type="checkbox"/> Disfunzione vescicale <input type="checkbox"/> Iperidrosi o sudorazione eccessiva
PATOLOGIA CARDIACA:	<input type="checkbox"/> Dispnea da sforzo <input type="checkbox"/> Aritmie <input type="checkbox"/> Anomalie di conduzione <input type="checkbox"/> Cardiopatia ipertrofica
PATOLOGIA METABOLICA:	<input type="checkbox"/> Diabete <input type="checkbox"/> Altro (specificare)
SINDROME DEL TUNNEL CARPALE	<input type="checkbox"/> Monolaterale <input type="checkbox"/> Bilaterale <input type="checkbox"/> Operato da una parte <input type="checkbox"/> Operato da entrambi i lati <input type="checkbox"/> Recidivante (a seguito di intervento) <input type="checkbox"/> CSA nervo mediano normale <input type="checkbox"/> Gravità secondo la scala di Padua: <ul style="list-style-type: none"> ○ Negativo ○ Grado 1: minimo ○ Grado 2: medio ○ Grado 3: moderato ○ Grado 4: severo ○ Grado 5: estremo
ROTTURA CAPO LUNGO DEL MUSCOLO BICIPITE BRACHIALE:	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO

Figura 8: questionario PN-ass

Risultati

POPOLAZIONE

PRIMA FASE: somministrazione dei questionari

L'arco temporale della rilevazione è stato da inizio marzo 2024 a fine maggio 2024.

In questa fase sono stati raccolti 93 questionari: 73 STC (78%) e 20 (22%) PN-ass.

- STC: 20 maschi, 53 femmine
- PN-ass: 8 maschi, 12 femmine

	STC	PNass
M	20	8
F	53	12
TOT	73	20

Figura 9: suddivisione tra maschi e femmine in base al tipo di questionario

La popolazione registrata presenta un range di **età** dai 31 ai 89 anni, con un'età media di 62,09 anni e una deviazione standard di $\pm 14,15$ anni.

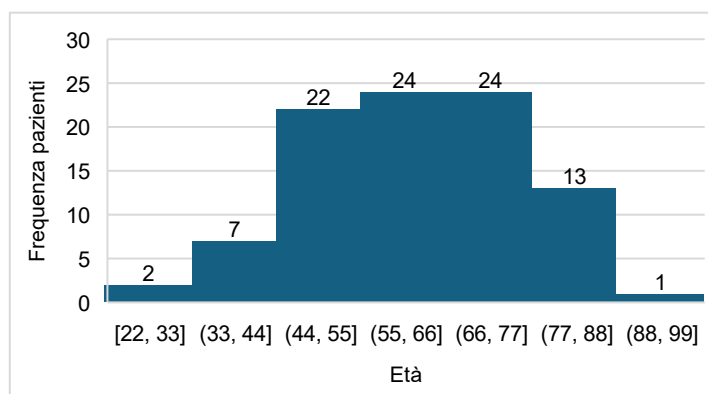


Figura 10: distribuzione della popolazione suddivisa per fasce d'età

Il **sex** maggiormente rappresentato è quello femminile (70%), mentre quello maschile è il 30%.

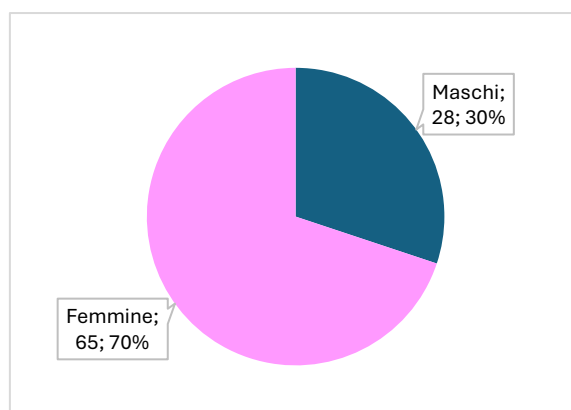


Figura 11: grafico della popolazione suddivisa per sesso

SECONDA FASE: valutazione red flags

I candidati vagliati tra quelli con le red-flags in questa fase sono stati 38 su 93 questionari raccolti (41%).

La popolazione suddetta presenta un range di **età** dai 37 ai 84 anni, con un'età media di 59,05 anni e una deviazione standard di $\pm 10,89$ anni.

Il **sex** maggiormente rappresentato è quello femminile con il 76% (29 pazienti), mentre quello maschile è il 24% (9 pazienti).

TERZA FASE: test genetico ed ecografia di nervo

I candidati che hanno aderito a questa fase dello studio sono stati 23 su 38 contattati (61%).

La popolazione selezionata che si è presentata in questa fase dello studio presenta un range di **età** dai 37 ai 74 anni, con un'età media di 59,57 anni e una deviazione standard di $\pm 9,13$ anni.

Il **sex** maggiormente rappresentato è quello femminile 83% (19 pazienti), mentre quello maschile 17% (4 pazienti).

QUARTA FASE: follow-up dei pazienti positivi alla mutazione

22/23 pazienti: negativi (96%)

1/23 pazienti: risultato non dirimente (4%)

REPERTI ATTESI

Caratteristiche e valori di riferimento tenuti in considerazione per stabilire la diagnosi positiva/negativa di sindrome del tunnel carpale e polineuropatia assonale.

ELETTRONEUROGRAFIA

Nel caso di positività alla Sindrome del Tunnel Carpale si riscontra:

- VCS ridotta del nervo mediano
- SAP ridotto del nervo mediano
- Latenza distale motoria allungata con riduzione del Cmap
- Riduzione VCM (talvolta)

Nel caso di positività dei reperti per un quadro di polineuropatia assonale si riscontrano ai 4 arti:

- Rallentamento della velocità di conduzione (sia sensitive che motorie) e talvolta blocchi di conduzione
- Ampiezze ridotte (sia dei Cmap che dei SAP)
- Distribuzione dei sintomi simmetrica⁷⁰

⁷⁰ (Ubiali, 2003)

TABELLE VALORI NORMATIVI DI RIFERIMENTO

(E. Ubiali)

VALORI CONDUZIONI SENSITIVE			
NERVO	LATENZA	AMPIEZZA	VELOCITÀ
Mediano (anti)	< 3.4-3.8 ms	> 9-19 μ V	> 50 ms
Ulnare	< 3.1-3.3 ms	> 4-17 μ V	> 50 ms
Med-Uln IV dito	< 0.6 ms		
Radiale	< 2.6-2.9 ms	> 9-17 μ V	> 56 ms
Surale (anti)	< 3.0 ms	> 5 mV	> 46 ms

Figura 12: valori normativi per le VCS (E. Ubiali)

VALORI CONDUZIONI MOTORIE			
NERVO	LATENZA	AMPIEZZA	VELOCITÀ
Mediano	< 4.0 ms	> 5 mV	> 50 ms
Ulnare	< 3.3 ms	> 6 mV	> 55 ms
Peroneo comune (ECD)	-	> 3 mV	> 43 ms
Tibiale posteriore (AH)	< 5.0 ms	> 5 mV	> 41 ms

Figura 13: valori normativi per le VCM (E. Ubiali)

(Mayo Clinic)

VALORI CONDUZIONI SENSITIVE			
NERVO	LATENZA	AMPIEZZA	VELOCITÀ
Mediano (anti)	< 3.6 ms	> 15 μ V	> 56 ms
Ulnare	< 3.1 ms	> 10 μ V	> 54 ms
Med-Uln IV dito	diff. \leq 0.4 ms		
Radiale	< 2.9 ms	> 20 mV	49 ms
Surale	-	> 15 mV	

Figura 14: valori normativi per le VCS (Mayo Clinic)

VALORI CONDUZIONI MOTORIE				
NERVO	LATENZA	AMPIEZZA	VELOCITÀ	Onda F
Mediano (ABP)	< 4.5 ms	> 4.0 mV	> 48 ms	< 32 ms
Ulnare (ADM)	< 3.6 ms	> 6.0 mV	> 51 ms	< 32 ms
Peroneo comune (EDB)	< 6.6 ms	> 2.0 mV	> 41 ms	< 58 ms
Tibiale posteriore (AH)	< 6.1 ms	> 4.0 mV	> 40 ms	< 58 ms

Figura 15: valori normativi per le VCM (Mayo Clinic)

(Padua, 2009)

	S/C	S/C	SNCV	DML	SNAP	MR
	NORMALE	PATOLOGICO	PATOLOGICO	PATOLOGICO	ASSENTE	ASSENTE
NEGATIVO	X					
MINIMO		X				
LIEVE			X			
MODERATO			X	X		
SEVERO				X	X	
ESTREMO						X

Figura 16: tabella di riferimento per la valutazione della gravità della sindrome del tunnel carpale (Padua)

Descrizione livelli di gravità della STC:

- livello minimo: risultati patologici solo nel test segmentale o comparativo;
- livello lieve: rallentamento della velocità di conduzione nervosa sensoriale (SNCV) del nervo mediano (segmento dito-polso) e normalità della latenza motoria distale (DML);
- livello moderato: rallentamento della conduzione sensoriale del nervo mediano (segmento dito-polso) e DML anormale;
- livello severo: assenza di almeno una risposta sensoriale e DML anormale;
- livello estremo: assenza di risposta motoria e sensoriale.⁷¹

TEST GENETICO

Il laboratorio restituisce un risultato “positivo” o “negativo” ovvero, nel caso di positività il test conferma una o più mutazioni del gene TTR.

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%.⁷²

ECOGRAFIA DI NERVO

I valori di riferimento⁷³ del nervo mediano della CSA sono in mm².

Vengono considerate le misure:

- polso < 10 mm²
- avambraccio < 11 mm²

⁷¹ (L. Padua, 2009)

⁷² (Alnylam Pharmaceuticals, 2020)

⁷³ (Lucchetta, 2010)

REPERTI RILEVATI

L'analisi dei dati rilevati presenta una popolazione generale sottoposta a screening di 93 pazienti (28 maschi, 30%; 65 femmine, 70%) di età media 62,09 anni e deviazione standard 14,15 ± anni.

RED FLAGS (CONFRONTO PER ETÀ)	TOT	ETÀ MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD	PERCENTUALI
SI	65	62,22	± 13,41	70%
NO	28	59,46	± 15,68	30%

Figura 17: prospetto generale del numero di pazienti e red-flags in base ai 93 questionari raccolti. Si confronta l'età media dei pazienti con/senza red-flags.

La popolazione a cui è stato sottoposto lo screening e **non ha red flag** è composta da 28 pazienti (10 maschi, 18 femmine) di età media 59,46 anni e deviazione standard 15,68 ± anni.

Corrispondente al 30% della popolazione dello studio.

La popolazione a cui è stato sottoposto lo screening e **ha red flag** è composta da 65 pazienti (18 maschi, 47 femmine) di età media 63,22 anni e deviazione standard 13,41 ± anni.

Corrispondente al 70% della popolazione dello studio.

RED FLAG (CONFRONTO PER SESSO)	MASCHI	FEMMINE
SI	18	47
età media	62,72	62,26
deviazione standard	±13,71	±13,32
PERCENTUALI	19%	51%
NO	10	18
età media	59,00	59,72
deviazione standard	±16,98	±15,42
PERCENTUALI	11%	19%

Figura 18: confronto pazienti con/senza red-flags e suddivisione tra maschi e femmine

Il campione **femminile** a cui è stato sottoposto lo screening che **ha red flag** è composto da 47 pazienti (51%) di età media 62,26 anni e deviazione standard ± 13,32 anni.

Il campione **femminile** a cui è stato sottoposto lo screening che **non ha red flag** è composto da 18 pazienti (19%) di età media 59,72 anni e deviazione standard ± 15,42 anni.

Il campione **maschile** a cui è stato sottoposto lo screening che **ha red flag** è composto da 18 pazienti (19%) di età media 65,72 anni e deviazione standard \pm 13,71 anni.

Il campione **maschile** a cui è stato sottoposto lo screening che **non ha red flag** è composto da 10 pazienti (11%) di età media 59,00 anni e deviazione standard \pm 16,98 anni.

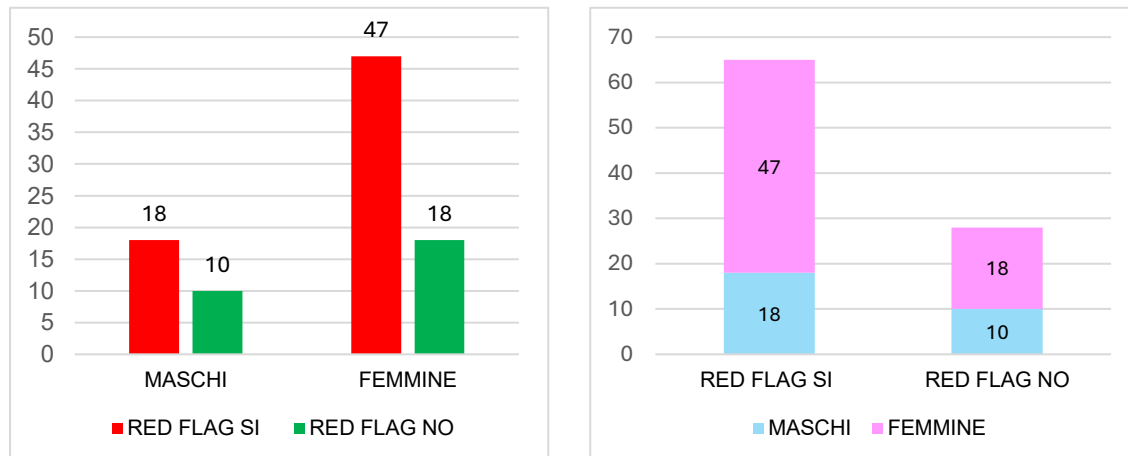


Figura 19: red-flags e confronto per sesso

Il campione a cui è stato sottoposto il **questionario STC** è composto da 73 pazienti (20 maschi, 53 femmine).

L'età media del campione è di 60,29 anni con una deviazione standard \pm 14,16 anni.

In questo campione è stata rilevata la presenza di red-flags in 49 soggetti su 73 (13 maschi; 36 femmine), ovvero il **52%** della popolazione dello studio (49 su 93).

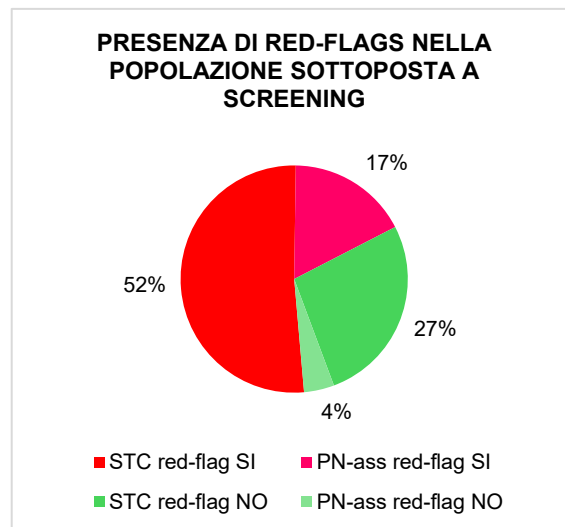


Figura 20: presenza di red flags nella popolazione sottoposta a screening (questionari)

Il campione a cui è stato sottoposto il **questionario PNass** è di 20 pazienti (8 maschi, 12 femmine).

L'età media del campione è di 68,65 con una deviazione standard di \pm 12,35 anni.

In questo campione è stata rilevata la presenza di red-flags in 16 su 20 (5 maschi, 11 femmine), ovvero il **17%** della popolazione dello studio (16 su 93).

I sintomi **neurologici** maggiormente rilevati dallo screening sono:

SINTOMI NEUROPATICI ⁷⁴	
DOLORE NEUROPATICO	30% (28 su 93)
ALTERATA SENSIBILITÀ A DOLORE/TEMPERATURA	22% (20 su 93)
PARESTESIE	80% (74 su 93)
DISTURBI DELLA DEAMBULAZIONE	32% (30 su 93)

Figura 21: tabella riepilogativa dei sintomi neuropatici divisi per tipologia

SINTOMI AUTONOMICI	
IPOENSIONE ORTOSTATICA	52% (48 su 93)
SINTOMI GASTROINTESTINALI	38% (35 su 93)
DISFUNZIONE VESCICALE	20% (19 su 93)
IPERIDROSI/IPOIDROSI	23% (21 su 93)

Figura 22: tabella riepilogativa dei sintomi autonomici divisi per tipologia

I sintomi **cardiaci** maggiormente segnalati sono:

SINTOMI CARDIACI	
DISPNEA DA SFORZO	8% (7 su 93)
ARITMIE O ANOMALIE DELLA CONDUZIONE	25% (23 su 93)
CARDIOPATIA IPERTROFICA	3% (3 su 93)

Figura 23: tabella riepilogativa dei sintomi cardiaci divisi per tipologia

⁷⁴ Valutati solo nel questionario STC: si da per scontato che i pazienti che vengono per polineuropatia abbiano già tutta la sintomatologia che invece si deve indagare nei paziente con sospetta STC.

ECOGRAFIA DI NERVO E TEST GENETICO

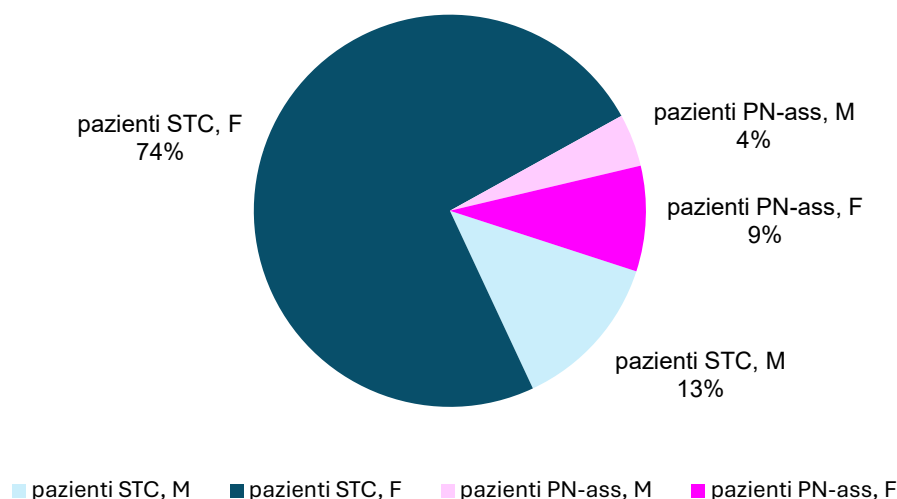


Figura 24: sottogruppo sottoposto ad ecografia di nervo e test genetico suddiviso tra pazienti ricavati dalla popolazione a cui è stato somministrato il questionario per STC e pazienti ricavati dalla popolazione a cui è stato somministrato il questionario per PN-ass. Un'ulteriore suddivisione del campione è tra maschi e femmine per ciascuno dei questionari. Tutti i pazienti di questo sottogruppo avevano le red-flags.

Il test genetico e l'ecografia di nervo sono stati eseguiti a 23 pazienti (4 maschi, 19 femmine), ovvero al 25% della popolazione dello screening (93 pazienti).

L'età media del campione è di 59,57 anni con deviazione standard di $\pm 9,13$ anni.

Il campione è così composto:

- 17 pazienti STC (87%) di cui:
 - o 3 maschi (13%)
 - o 17 femmine (74%)
- 3 pazienti PNass (13%) di cui:
 - o 1 maschio (4%)
 - o 2 femmine (9%)

La cross sectional area (CSA) media è di 9,4 mm² a destra e 9,3 mm² a sinistra con una deviazione standard $\pm 2,99$ mm² destra; $\pm 2,84$ mm² sinistra.

Si ritiene una CSA patologica quando l'area è ≥ 10 mm².

La ricerca della mutazione del gene TTR è risultata negativa in tutti i soggetti.

ECOGRAFIA DI NERVO	
CSA ++, POLSO DESTRO	48% (11 su 23)
CSA ++, POLSO SINISTRO	35% (8 su 23)
CSA ++ BILATERALE	35% (8 su 23)
TEST GENETICO NEGATIVO	96% (22 su 23)

Figura 25: riepilogo in base alle rilevazioni ecografiche e al test genetico

Il 48% (11 su 23) dei pazienti di questo campione, hanno un'aumentata CSA del nervo mediano al polso a **destra**.

Il 35% (8 su 23) dei pazienti di questo campione hanno un'aumentata CSA del nervo mediano al polso a **sinistra**.

Il 35% (8 su 23) dei pazienti di questo campione hanno un'aumentata CSA del nervo mediano **bilateralmente**.

I risultati prodotti dallo studio hanno evidenziato che tutti i pazienti con una CSA aumentata del nervo mediano al polso erano pazienti affetti da STC.

Si conferma la correlazione diretta tra sindrome del tunnel carpale e dilatazione della cross sectional area del nervo mediano al polso in quanto, nonostante il piccolo campione analizzato, almeno il 53% dei pazienti con STC mostra una CSA $\geq 10 \text{ mm}^2$ (indice suggestivo di STC idiopatico, non associato ad ATTRv)

Il 96% (22 su 23) dei pazienti sottoposti al test genetico e all'ecografia di nervo, sono risultati negativi al test genetico per l'ATTRv.

Il 4% (1 su 23) dei pazienti è risultato non valutabile al test genetico per l'ATTRv.

	PAZIENTE	SESSO	ETÀ	ENG		RF	CSA (mm ²)				DNA (ATTRv)	NOTE
				STC	PN		PLS DX	PLS SN	AVB DX	AVB SN		
1	8	F	37	X		SI	4,8	5,7	6,0	6,4	NEG	
2	21	F	54	X		SI	9,0	8,0	8,1	6,0	NEG	
3	11	F			X	SI	6,6	6,8	5,7	6,0	NEG	
4	89	F	62	X		SI	7,4	8,0	5,5	6,0	NEG	
5	18	M	70	X		SI	9,0	5,0	7,0	5,5	NEG	
6	4	M	58	X		SI	7,2	8,0	5,0	4,5	NEG	
7	79	F	70	X		SI	12,0	12,7	5,4	4,8	NEG	dx ipoecogeno e ingrossato
8	76	F			X	SI	8,2	7,7	4,0	5,8	NEG	
9	91	F	66	X		SI	11,0	13,4	4,7	6,3	NEG	
10	55	F	73	X		SI	5,0	6,0	5,5	5,2	NEG	
11	17	F	57	X		SI	7,6	7,0	6,3	5,4	NEG	
12	6	F	45	X		SI	11,5	9,3	5,6	4,8	NEG	mediano bifido dx
13	12	M			X	SI	8,5	9,6	6,7	4,9	NEG	
14	52	F	55	X		SI	9,5	7,1	4,1	4,3	NEG	mediano bifido dx
15	28	F	54	X		SI	10,3	12,4	6,3	6,7	NEG	
16	63	M	62	X		SI	10,3	13,6	7,6	7,1	NV	mediano bifido bilaterale
17	1	F	56	X		SI	11,0	11,0	5,7	4,9	NEG	
18	69	F	58	X		SI	10,0	10,0	4,7	5,3	NEG	
19	48	F	61	X		SI	13,7	9,4	6,8	5,7	NEG	
20	31	F	74	X		SI	5,0	8,5	3,7	5,5	NEG	
21	46	F	68	X		SI	18,0	15,5	6,8	6,6	NEG	
22	75	F	59	X		SI	11,1	12,4	4,1	5,1	NEG	
23	66	F	57	X		SI	10,0	7,9	6,7	5,9	NEG	

Figura 26: tabella dettagliata delle rilevazioni effettuate con l'ecografo al nervo mediano (polso e avambraccio) e del test genetico. LEGENDA: STC = sindrome del tunnel carpale, PN = polineuropatia assonale, ENG = elettro-neurografia, RF = red-flags, CSA = cross sectional area, PLS = polso, AVB = avambraccio, DNA (ATTRv) = test genetico per l'amiloidosi da transtiretina, NEG = test genetico negativo, N/V = test genetico non valutabile.

Discussione e conclusioni

L'**obiettivo** dello studio era di individuare la prevalenza di red-flags per la diagnosi precoce dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) in pazienti con sindrome del tunnel carpale (STC) e polineuropatia assonale (PN-ass).

I risultati evidenziano una prevalenza molto alta di red flag nella popolazione sottoposta a screening.

A fronte di nessuna diagnosi confermata geneticamente, ne conseguono alcune osservazioni:

- La prevalenza di red-flag è molto alta: se nella pratica i segni suggestivi di amiloidosi fossero ricercati regolarmente ne verrebbero trovati molti e molti pazienti sarebbero indagati per sospetta ATTRv arrivando, probabilmente, a un maggior numero di diagnosi.
- L'alta presenza di red-flags suggerisce anche una scarsa specificità delle stesse. Posto che in fase di screening la sensibilità di un test è più importante della specificità, probabilmente è necessario rimodulare il test in modo da migliorarne la specificità e ridurre i falsi positivi.
- Per migliorare la sensibilità del test si potrebbe focalizzare l'attenzione su almeno 2 red flags relative alle disautonomie in pazienti con la sindrome del tunnel carpale bilaterale.

OSSERVAZIONI SULLO STUDIO

Il miglioramento della pratica clinica nell'individuazione di questa patologia si può introdurre a vari livelli:

- durante l'ambulatorio di elettromiografia si possono fare delle domande anamnestiche al paziente che mirino ad individuare le red flag e laddove se ne individuino, svolgere il test genetico in maniera tempestiva.
- Sfruttare maggiormente l'ecografia al nervo mediano e laddove si individuino un cross sectional area aumentata, svolgere il test genetico in maniera tempestiva.
- Migliorare la comunicazione tra i vari reparti affinché siano informati sulle varie red flag e laddove ci sia il dubbio, svolgere il test genetico per l'amiloidosi in maniera tempestiva.

La mutazione ricercata essendo molto rara, probabilmente, ha bisogno di una popolazione più vasta per essere individuata.

Visto il campione abbondante di pazienti con sindrome del tunnel carpale, si consideri come red-flag anche la sola sindrome del tunnel carpale monolaterale.

Visto il campione esiguo di pazienti con polineuropatia assonale rispetto ai pazienti con sindrome del tunnel carpale, si consideri di approfondire la ricerca di red-flags ad un maggiore numero di pazienti dei primi.

Ad esempio, un ulteriore studio potrebbe indirizzarsi nella ricerca della mutazione del gene della transtiretina solo in pazienti affetti da polineuropatia assonale idiopatica.

OSSERVAZIONI SUL QUESTIONARIO

Il questionario di screening per l'amiloidosi come routine negli ambulatori dedicati alla sindrome del tunnel carpale in quanto condizione estremamente comune nell'intera popolazione, sarebbe una routine utile per individuare pazienti positivi all'amiloidosi in popolazioni sottodiagnosticate.

Il questionario cartaceo nell'attività di tutti i giorni è obiettivamente poco funzionale, ma tenere a mente poche domande mirate durante l'anamnesi del paziente può aumentare le diagnosi precoci.

Bibliografia

- Alnylam Pharmaceuticals, I. (2020). *Genilam*. Tratto da <https://www.genilam.it/>
- Baracchini, C., & Csiba, L. (2016). *Manual of Neurosonology*. Cambridge University press.
- Conceição, G.-D. O. (2016). "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* , 21:5–9.
- Gentile, L., & Al. (2023). A 15-year consolidated overview of datain over 6000 patients from the TransthyretinAmyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases* , 18:350.
- Gertz, M., Adams, D., & Ando, Y. (2020). Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice*, 1-12.
- L. Padua, M. L. (2009). Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(4):211–217.
- Lucchetta, M. (2010). Ecografia di nervo: pattern morfologici in pazienti con neuropatia periferica. *Tesi di specializzazione*.
- Manganelli, F., & Al. (2022). Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurological Sciences*, S595–S604.
- Maurer, M., & Al. (2016). Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis in the United States: The Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS). *J Am Coll Cardiol*, 161–172.
- Mussinelli, R., & Obici, L. (2020). Amiloidosi ereditaria da transtiretina: diagnosi precoce e avanzamenti terapeutici. *Rivista italiana delle malattie rare*.
- Poli, L., Labella, B., Cotti Piccinelli, S., Caria, F., Risi, B., Damioli, S., . . . Filosto , M. (2023). Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Frontiers in Neurology*, 1-16.
- Porcari, A. (2022). Prognostic significance of unexplained left ventricular hypertrophy in patients undergoing carpal tunnel surgery. *ESC Heart Failure* , 9: 751–760.
- Salvalaggio, A., & al., e. (2020). "Nerve ultrasound in hereditary transthyretin amyloidosis: red fags". *Journal of Neurology*, 189-198.

- Tozza, S., Spina, E., Manganelli, F., Severi, D., Iovino, A., Aruta, F., . . . Nolano, M. (2021). The neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis: A narrative review. *Wiley*, 155-159.
- Ubiali, E. (2003). *Elettroencefalografia Testo Atlante*. Torino: Scienza Medica.
- Wisniewski, B., & Ashutosh, W. (2020). Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*, 143:312–321.

INDICE DI TABELLE E FIGURE

FIGURA 1: DIFFERENZE ATTRV E ATTRWT	7
FIGURA 2: ETEROGENEITÀ DELLA MALATTIA IN BASE ALLE MUTAZIONI	8
FIGURA 3: ATTRV MALATTIA MULTISISTEMICA	19
FIGURA 4: RIEPILOGO DELLE MISDIAGNOSI PIÙ COMUNI	20
FIGURA 5: NUMERO DI SPECIALISTI VISTI DAL PAZIENTE PRIMA DI RICEVERE UNA DIAGNOSI CORRETTA.....	21
FIGURA 6: CRITERI DI ASSEGNAZIONE DELLE RED FLAGS	27
FIGURA 7: QUESTIONARIO STC	38
FIGURA 8: QUESTIONARIO PN-ASS	39
FIGURA 9: SUDDIVISIONE TRA MASCHI E FEMMINE IN BASE AL TIPO DI QUESTIONARIO	40
FIGURA 10: DISTRIBUZIONE DELLA POPOLAZIONE SUDDIVISA PER FASCE D'ETÀ	40
FIGURA 11: GRAFICO DELLA POPOLAZIONE SUDDIVISA PER SESSO	40
FIGURA 12: VALORI NORMATIVI PER LE VCS (E.UBIALI)	43
FIGURA 13: VALORI NORMATIVI PER LE VCM (E.UBIALI)	43
FIGURA 14: VALORI NORMATIVI PER LE VCS (MAYO CLINIC).....	43
FIGURA 15: VALORI NORMATIVI PER LE VCM (MAYO CLINIC)	43
FIGURA 16: TABELLA DI RIFERIMENTO PER LA VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE (PADUA).....	43
FIGURA 17: PROSPETTO GENERALE DEL NUMERO DI PAZIENTI E RED-FLAGS IN BASE AI 93 QUESTIONARI RACCOLTI. SI CONFRONTA L'ETÀ MEDIA DEI PAZIENTI CON/SENZA RED-FLAGS.	45
FIGURA 18: CONFRONTO PAZIENTI CON/SENZA RED-FLAGS E SUDDIVISIONE TRA MASCHI E FEMMINE	45
FIGURA 19: RED-FLAGS E CONFRONTO PER SESSO	46
FIGURA 20: PRESENZA DI RED FLAGS NELLA POPOLAZIONE SOTTOPOSTA A SCREENING (QUESTIONARI)	46
FIGURA 21: TABELLA RIEPILOGATIVA DEI SINTOMI NEUROPATICI DIVISI PER TIPOLOGIA	47
FIGURA 22: TABELLA RIEPILOGATIVA DEI SINTOMI AUTONOMICI DIVISI PER TIPOLOGIA.....	47
FIGURA 23: TABELLA RIEPILOGATIVA DEI SINTOMI CARDIACI DIVISI PER TIPOLOGIA	47
FIGURA 24: SOTTOGRUPPO SOTTOPOSTO AD ECOGRAFIA DI NERVO E TEST GENETICO SUDDIVISO TRA PAZIENTI RICAVATI DALLA POPOLAZIONE A CUI È STATO SOMMINISTRATO IL QUESTIONARIO PER STC E PAZIENTI RICAVATI DALLA POPOLAZIONE A CUI È STATO SOMMINISTRATO IL QUESTIONARIO PER PN-ASS. UN'ULTERIORE SUDDIVISIONE DEL CAMPIONE È TRA MASCHI E FEMMINE PER CIASCUNO DEI QUESTIONARI. TUTTI I PAZIENTI DI QUESTO SOTTOGRUPPO AVEVANO LE RED-FLAGS.	48
FIGURA 25: RIEPILOGO IN BASE ALLE RILEVAZIONI ECOGRAFICHE E AL TEST GENETICO	48
FIGURA 27: TABELLA DETTAGLIATA DELLE RILEVAZIONI EFFETTUATE CON L'ECOGRAFO AL NERVO MEDIANO (POLSO E AVAMBRACCIO) E DEL TEST GENETICO. LEGENDA: STC = SINDROME DEL TUNNEL CARPALE, PN = POLINEUROPATIA ASSONALE, ENG = ELETTRONEUROGRAFIA, RF = RED-FLAGS, CSA = CROSS SECTIONAL AREA,	

PLS = POLSO, AVB = AVAMBRACCIO, DNA (ATTRV) = TEST GENETICO PER L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA,
NEG = TEST GENETICO NEGATIVO, N/V = TEST GENETICO NON VALUTABILE. 50

Ringraziamenti

Ci sono veramente tante persone a cui dedico la mia gratitudine per essere state parte del mio percorso.

Ringrazio: la dott.ssa Maria Teresa Zanatta e la dott.ssa Francesca Cardini per avermi permesso di trovare il coraggio per sfidare i miei limiti.

Ringrazio tutti neurologi di Padova, Bolzano e Rovigo in particolare: il prof. Angelo Antonini, dott. Alessandro Salvalaggio che mi ha permesso di concludere questo percorso incredibile e il dott. Paolo Passadore.

Ringrazio tutti tecnici degli ospedali di Padova, l'azienda Sanitaria dell'Alto Adige delle città di Bolzano, Bressanone, Merano, Vipiteno, Brunico e l'ospedale di Santa Maria della Misericordia di Rovigo.

Ho avuto la fortuna e il privilegio di incontrare delle persone preparatissime e in gamba in questi 3 anni di tirocinio: grazie per avermi mostrato in quanti modi diversi si può fare questo lavoro e gioco di squadra.

Grazie alle mie compagne: Maja, Nicole, Irene, Alessia, Anna, Claudia, Maria Pia, Angela. Senza di voi sarebbe stato tutto immensamente più difficile.

Grazie agli amici che mi sono stati vicino e hanno sopportato le mie lunghe assenze.

Grazie alla mia famiglia, per la pazienza.

Grazie a Sandro, la mia seconda famiglia: senza di te non sarei arrivata alla fine.