

Poster P.05.32

TTR-FAP ITALIAN REGISTRY: A COLLABORATIVE NETWORK FOR DEFINITION OF NATURAL HISTORY, PSYCHOSOCIAL BURDEN, STANDARDS OF CARE AND CLINICAL TRIALS

Vita G.^[1], Obici L.^[2], Merlini G.^[2], Rapezzi C.^[3], Magliano L.^[4], Sabatelli M.^[5], Grandis M.^[6], Fabrizi G.M.^[7], Pareyson D.^[8], Santoro L.^[9], Mauro A.^[10], Gentile L.^[1], Russo M.^[1], Mazzeo A.*^[1]

^[1]Unit of Neurology and Neuromuscular Diseases, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina ~ Messina ~ Italy, ^[2]Amyloidosis Research and Treatment Centre, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo ~ Pavia ~ Italy, ^[3]Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Alma Mater Studiorum University of Bologna ~ Bologna ~ Italy, ^[4]Department of Psychology, University of Campania 'Luigi Vanvitelli' ~ Caserta ~ Italy, ^[5]Institute of Neurology-Catholic University of Sacro Cuore, Clinic Center NEMO- Fondazione Pol. A. Gemelli IRCCS ~ Rome ~ Italy, ^[6]Department of Neuroscience Rehabilitation Ophthalmology Genetics, Maternal and Child Health (DiNOGMI), University of Genova ~ Genova ~ Italy, ^[7]Neurology Division, Department of Neuroscience AOUI Verona ~ Verona ~ Italy, ^[8]Unit of Rare Neurodegenerative and Neurometabolic Diseases, Department of Clinical Neurosciences, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ~ Milan ~ Italy, ^[9]University of Naples 'Federico II' ~ Napoli ~ Italy, ^[10]Department of Neurosciences, University of Turin ~ Turin ~ Italy

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) associated with mutations in the transthyretin (TTR) gene is the most common form of genetic amyloidosis. It is a progressive devastating disease transmitted as an autosomal dominant trait, with fatal outcome occurring within ten years after inaugural symptoms¹. This project was planned to create an Italian TTR-FAP registry with the aims to improve understanding of genotype-phenotype relationship, differences in disease presentation, diagnosis and course including inter- and intra-mutation variability, providing a national forum to collect motor outcome measures, patient-reported outcomes and psychosocial burden.

To date, 442 subjects are in the registry. They are 259 symptomatic patients and 183 asymptomatic carriers of TTR pathologic mutation. Subjects in the registry carries 32 different TTR mutations. The most frequent are Leu68 (23%), Met30 (21%), Leu64 (20%), Gln89 (11%) and Ile122 (7.5%), including more than 85% of patients. Except for Met30 that is diffused worldwide, other mutations have a peculiar geographical distribution.

Clinical involvement is different and could be mainly cardiac, neurological or with a marked dysautonomia. The age of onset is frequently late, Ile122, Leu64, Phe68 and Leu68 having a mean age at onset >60 yrs. The mutations with the earliest onset are Ala49 and Gln89, with a mean age at onset 44.3 (range 30-55) and 50 (range 30-70) respectively. The mean diagnostic delay is 3.2 yrs (range 0-13). The prevalence of the disease is 4.4/1,000,000 with some regions reaching 10/million. CIDP and lumbar spinal stenosis are the most commonly reported misdiagnosis. A pilot study revealed validity of 6MWT in monitoring FAP².

124 patients and 59 caregiving relatives were evaluated for practical and psychological difficulties (M: 74%, 24%; mean age: 66, 57 yrs; 78% spouses; not employed/retired 73%, 50%, respectively). 36% of patients need help for walking, 46% move to have therapies. Practical difficulties most often reported as always/often present: in recreational activities (55%, 32%), in going on holiday (43%, 40%), in work/household activities (43%, 15%); psychological: feeling of loss (46% and 60%), worries for the future (44% and 40%), and loneliness in dealing with the disease (43% and 47%).

The number of patients enrolled determinate a higher prevalence than other well studied countries such as France and Japan^{3,4}. It is still higher than previous reported prevalence in Italian regions⁵. The high number of different mutations and phenotypes reported is peculiar, and make reasonable that the prevalence of the disease is still underestimated. Our data confirm that mutation with a cardiac phenotype, such as Leu68 and Ile122 are relatively common, despite the late-onset. Almost all

patients with cardiac mutation are from two regions (Emilia Romagna and Toscana). Clinical data analysis are ongoing and will permit to better define the progression of the disease in a 12 months period.

POLINEUROPATIA AMILOIDOSICA FAMILIARE, TRANSTIRETINA, STORIA NATURALE, CARICO PSICOSOCIALE, STANDARD DI CURA, BISOGNI DI CURA

La polineuropatia amiloidosica familiare da transtiretina è una malattia progressiva che colpisce prevalentemente il sistema nervoso periferico, il sistema nervoso vegetativo e il cuore, a esordio in età adulta (tra terza e ottava decade). Si tratta di una forma di amiloidosi: appartiene quindi a un gruppo di malattie caratterizzate da alterazioni in alcune proteine che tendono ad aggregarsi formando fibrille amiloidi. La malattia è dovuta a mutazioni del gene TTR ed è trasmessa con modalità autosomica dominante: un genitore con la mutazione ha una probabilità su due di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli. La diagnosi si basa sull'obiettività clinica ed un'attenta raccolta anamnestica, seguite dall'analisi genetica.

Fino a pochi anni fa l'unico trattamento era rappresentato dal trapianto di fegato, eseguibile però solo in alcune categorie di pazienti. Recentemente molecole stabilizzanti della TTR o che ne riducono la sintesi fino all'80 - 90 % si sono rivelati efficaci nel rallentare e financo bloccare la progressione della malattia.

Il registro italiano per la TTR-FAP

Questo progetto aveva lo scopo di creare un Registro Nazionale TTR-FAP, dove sono raccolte informazioni cliniche e genetiche dei pazienti affetti da TTR-FAP. I pazienti vengono valutati con scale e strumenti già validati o da validare per quanto riguarda il coinvolgimento neurologico, cardiologico e psicologico. Ad oggi sono stati arruolati 442 soggetti di cui 259 pazienti e 183 carriers asintomatici.

Stiamo ottenendo dati epidemiologici sulla prevalenza Italiana della malattia (attualmente risulta essere 4,4/1.000.000 ma potrebbe ancora essere sottostimata), sulla storia naturale, sugli standard di cura, sul carico e sui bisogni dei pazienti che faciliteranno la fattibilità e la progettazione di futuri studi terapeutici.

Il registro sta inoltre fornendo informazioni sugli aspetti clinici ai quali prestare attenzione in fase precoce, sui diversi sintomi di esordio e sulle età alle quali è facile aspettarsi l'inizio della sintomatologia nelle diverse forme.

Sono stati inoltre valutate le difficoltà pratiche e psicologiche di 124 pazienti e 59 familiari (rispettivamente, M: 74%, 24%; età media: 66, 57 anni; 78% coniugi; non occupati/pensionati 73%, 50%). 36% dei pazienti ha bisogno di aiuto per muoversi, 46% per le terapie. Difficoltà pratiche più spesso riportate come presenti sempre/spesso: nelle attività ricreative (55%, 32%), nell'andare in vacanza (43%, 40%), nelle attività lavorative/domestiche (43%, 15%); psicologiche: senso di perdita (46% e 60%), preoccupazione per il futuro (44% e 40%), solitudine nell'affrontare la patologia (43% e 47%).

Sono in corso di analisi i dati clinici riguardanti il decorso della malattia nell'arco di 12 mesi.

1. Vita G et al. Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 1: peripheral neuropathies. *Neurol Sci.* 2019 Apr;40(4):661-669
2. Vita GL et al. A. 6MWT performance correlates with peripheral neuropathy but not with cardiac involvement in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR). *Neuromuscul Disord.* 2019 Mar;29(3):213-220.
3. Adams D et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid.* 2012 Jun;19 Suppl 1:61-4.
4. Kato-Motozaki Y et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a

novel endemic focus. J Neurol Sci. 2008;270(1-2):133-40.

5. Mazzeo A et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. Journal of Neuromuscular Diseases 2 (2015) S39–S48

Polineuropatia amiloidosica familiare

Coordinator: Giuseppe Vita

Partners: Giampaolo Merlini, Lorenza Magliano, Mario Sabatelli, Marina Grandis, Gian Maria Fabrizi, Davide Pareyson, Lucio Santoro, Alessandro Mauro

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

GUP15010

Disease Name:

Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Keywords:

TTR-FAP, Italian Registry, Epidemiology