- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

Recenti Prog Med 2026; 117: 512-528

Il progetto AMY-Way: potenziare il percorso diagnostico ed espandere la capacità assistenziale nella gestione dell'amiloidosi da transtiretina in Italia. Una expert opinion multidisciplinare

LAURA OBICI[1], MARCO LUIGETTI[2], EUGENIO DI BRINO[3], GIUSEPPE LIMONGELLI[4], GIANFRANCO SINAGRA[5], GIOVANNI D'ALESSIO[6]

[1]Centro per lo studio e la cura delle amiloidosi sistemiche, Fondazione Irccs Policlinico S. Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Altems, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [4]Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [5]SC Cardiologia Asu Giuliano Isontina, Trieste; [6]Associazione italiana amiloidosi familiare (fAMY), Vignola (Modena).

Pervenuto il 13 luglio 2026. Accettato il 29 luglio 2026.

Riassunto. L'amiloidosi da transtiretina (amiloidosi ATTR) è una malattia rara, progressiva e multisistemica, oggi riconosciuta come sottodiagnosticata e caratterizzata da rilevanti ritardi diagnostici, che compromettono l'accesso tempestivo a terapie *disease-modifying* efficaci. Alla luce delle recenti innovazioni terapeutiche, la diagnosi precoce e una gestione integrata rappresentano elementi chiave per migliorare gli esiti clinici e la qualità di vita dei pazienti. Il progetto AMY-Way nasce con l'obiettivo di identificare strategie operative per potenziare il percorso diagnostico e assistenziale dell'amiloidosi ATTR in Italia, attraverso un approccio multidisciplinare. Un gruppo di esperti ha elaborato, mediante metodologia mini-Delphi, sei aree tematiche prioritarie: organizzazione delle reti assistenziali; sensibilizzazione sui red flag; utilizzo di strumenti diagnostici innovativi; valutazione del valore della diagnosi precoce; integrazione della prospettiva del paziente; implementazione di team multidisciplinari. I risultati evidenziano la necessità di standardizzare modelli organizzativi basati su reti Hub and Spoke, rafforzare il ruolo del territorio nell'identificazione precoce dei casi sospetti e integrare tecnologie emergenti, tra cui intelligenza artificiale e biomarcatori, nei percorsi diagnostici. Inoltre, viene sottolineata l'importanza di considerare la diagnosi precoce come un investimento capace di generare valore clinico ed economico nel lungo periodo. Centrale risulta anche l'adozione di un approccio olistico e patient-centered, che includa la qualità di vita e il coinvolgimento attivo dei pazienti e dei caregiver.

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca, amiloidosi da transtiretina, diagnosi precoce, gestione multidisciplinare, polineuropatia amiloidosica.

The AMY-Way project: enhancing the diagnostic pathway and expanding care capacity in the management of transthyretin amyloidosis in Italy. A multidisciplinary expert opinion.

Summary. Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a rare, progressive, and multisystem disease, today recognized as underdiagnosed and characterized by significant diagnostic delays, which compromise timely access to effective disease-modifying therapies. In light of recent therapeutic innovations, early diagnosis and integrated management are key to improving clinical outcomes and patients' quality of life. The AMY-Way project was created to identify operational strategies to enhance the diagnostic and care pathways for ATTR amyloidosis in Italy through a multidisciplinary approach. A group of experts, using the mini-Delphi methodology, developed six priority thematic areas: organization of care networks; awareness of red flags; use of innovative diagnostic tools; evaluation of the value of early diagnosis; integration of the patient's perspective; implementation of multidisciplinary teams. The results highlight the need to standardize organizational models based on Hub-and-Spoke networks, strengthen the role of the territory in the early identification of suspected cases, and integrate emerging technologies, including artificial intelligence and biomarkers, into diagnostic pathways. In addition, the importance of early diagnosis as an investment capable of generating long-term clinical and economic value is emphasized. The adoption of a holistic, patient-centered approach that includes quality of life and the active involvement of patients and caregivers is also central.

Key words. Amyloid polyneuropathy, cardiac amyloidosis, early diagnosis, multidisciplinary management, transthyretin amyloidosis.

Introduzione

Le amiloidosi sono un gruppo eterogeneo di malattie causate dal deposito di un aggregato proteico insolubile, detto "amiloide", negli spazi extracellulari di organi e tessuti. La transtiretina (TTR) è una delle proteine umane amiloidogeniche più rilevanti e la patologia a essa associata è detta amiloidosi ATTR[1].

La forma ereditaria di amiloidosi ATTR (amiloidosi ATTRv, dove "v" indica "variante") è causata dalla deposizione di una variante patogenica di TTR as-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

sociata a una mutazione. A oggi sono note circa 140 diverse mutazioni patogeniche del gene *TTR*, tutte ereditate con modalità autosomica dominante[2]. La forma non ereditaria di amiloidosi ATTR (amiloidosi ATTR wild-type o amiloidosi ATTRwt) è dovuta invece alla progressiva perdita di stabilità della TTR correlata all'età[3].

L'amiloidosi ATTR è una malattia multisistemica che colpisce prevalentemente il cuore e il sistema nervoso periferico; tuttavia, essa può interessare anche il sistema nervoso centrale, i reni, gli occhi, l'apparato gastrointestinale e quello muscolo-scheletrico.

Il fenotipo della forma ereditaria di amiloidosi ATTR dipende dalle mutazioni presenti: alcune di esse danno luogo a un fenotipo prevalentemente neurologico (polineuropatia amiloidosica da transtiretina o amiloidosi ATTRv-PN), altre a un fenotipo prevalentemente cardiologico (amiloidosi cardiaca da transtiretina ereditaria o amiloidosi ATTRv-CM). Con frequenza variabile in base al tipo di mutazione presente, nell'amiloidosi ATTRv è possibile osservare anche il coinvolgimento di altri organi e sistemi d'organo, come l'occhio, il rene, l'apparato gastro-intestinale e il sistema nervoso centrale[1].

L'amiloidosi ATTRwt, invece, si manifesta in età più avanzata rispetto alla variante ereditaria e i pazienti affetti presentano quasi sempre un coinvolgimento cardiaco isolato (amiloidosi cardiaca da transtiretina, amiloidosi ATTR-CM) e più raramente neuropatia periferica[1].

È importante sottolineare, però, che la natura sistemica della malattia fa sì che non esistano pazienti puramente cardiaci o neuropatici[4].

L'amiloidosi ATTR è tradizionalmente considerata una malattia rara, con una prevalenza che varia notevolmente in base al fenotipo e al genotipo preso in considerazione[5]. Le diverse mutazioni all'origine delle forme ereditarie di amiloidosi ATTR, per esempio, presentano una distribuzione geografica molto eterogenea, con aree di endemismo e altre nelle quali sono quasi assenti[5]. Una recente revisione sistematica della letteratura ha mostrato una prevalenza di amiloidosi ATTR-CM compresa tra 6,1/milione negli Stati Uniti e 50/milione in Svezia. I dati relativi alla amiloidosi ATTRv-PN sono disponibili solo per il Portogallo, dove questa malattia è endemica e presenta una prevalenza di circa 23/milione[5]. Per quanto riguarda l'Italia, un'indagine multicentrica nazionale pubblicata nel 2025 ha rilevato una prevalenza di amiloidosi ATTRv di 6,33/milione, con un aumento del 50% negli ultimi 4 anni[6].

È importante sottolineare, però, che i dati epidemiologici relativi alla ATTR-CM siano, con grande probabilità, notevolmente sottostimati: infatti, studi recenti hanno dimostrato che il 15% dei pazienti con comorbilità cardiovascolari (quali stenosi aortica e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata) presenta amiloidosi ATTR-CM[5].

Senza un adeguato trattamento, l'amiloidosi ATTR è una malattia progressiva, che deteriora rapidamente e in modo sostanziale la qualità di vita e la funzione fisica dei pazienti, causando mortalità precoce[4]. Si stima che l'amiloidosi ATTRv-PN determini il decesso del paziente dopo una media di soli 7-10 anni, con un decorso più rapido nei fenotipi a esordio tardivo[7].

Nel recente passato, le uniche opzioni terapeutiche per i pazienti con amiloidosi ATTR erano il trapianto di fegato e i trattamenti sintomatici[7]. Oggi, invece, l'armamentario terapeutico per l'amiloidosi ATTR si è arricchito di diversi farmaci che hanno dimostrato la capacità di modificare la storia naturale della malattia[1,7]. Questi nuovi trattamenti hanno rivoluzionato il modo di trattare l'amiloidosi ATTR, ma per ottenere da essi il massimo beneficio clinico è necessario avviare il trattamento nelle fasi precoci della malattia[1,7-9]. Emerge con chiarezza, quindi, l'importanza di migliorare e potenziare le modalità diagnostiche dell'amiloidosi ATTR.

Tuttavia, la diagnosi di amiloidosi ATTR può risultare una sfida per il medico non esperto: la natura multisistemica dell'amiloidosi ATTR, infatti, rende difficile distinguere questa malattia da altre condizioni patologiche. Per esempio, i sintomi dell'amiloidosi ATTRv-PN si sovrappongono a quelli di neuropatie di frequente riscontro (come quella associata al diabete), di neuropatie più rare (come la polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica) o di malattie neurologiche più rare[8]. L'amiloidosi ATTR-CM, invece, viene frequentemente confusa con la cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva, determinando un ritardo diagnostico medio di circa 6 anni[10,11].

Ritardi ed errori diagnostici gravano sul bilancio del Servizio sanitario nazionale (Ssn) in termini di mortalità, morbilità e utilizzo di trattamenti inappropriati[8], e privano i pazienti della possibilità di ricevere tempestivamente un trattamento mirato ed efficace.

La natura multisistemica e la rarità dell'amiloidosi ATTR rendono complessa anche la gestione clinica dei pazienti. I centri esperti sono distribuiti in modo disomogeneo sul territorio italiano e spesso costringono i pazienti a lunghi spostamenti. Inoltre, le conoscenze della malattia a livello territoriale sono di frequente inadeguate, rendendo difficile intercettare i casi sospetti e inviarli ai centri specializzati. Infine, la cura dei pazienti con amiloidosi ATTR richiede sempre un approccio multidisciplinare, che non tutti i centri sono in grado di erogare.

In Italia, già dal 2021 è attiva la Rete italiana integrata dell'amiloidosi cardiaca (Riac), creata dall'iniziativa congiunta della Società italiana di cardiologia (Sic) e dall'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (Anmco)[12]. Si tratta di un esempio virtuoso che dimostra come sia possibile migliorare i percorsi diagnostici e facilitare la comunicazione tra centri esperti e realtà territoriali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

Partendo dai risultati ottenuti dalla Riac, e alla luce dell'evoluzione delle tecnologie diagnostiche e dell'introduzione di nuove terapie, si ritiene necessario procedere a un'ulteriore evoluzione delle modalità di gestione delle amiloidosi ATTR, adottando un approccio che includa tutti i fenotipi della malattia e miri a ridurre le disomogeneità regionali.

Da queste premesse è nato il progetto AMY-Way, che ha coinvolto un gruppo di esperti nella gestione delle amiloidosi ATTR e le associazioni dei pazienti, con l'obiettivo di fornire spunti pratici per espandere ulteriormente le capacità del Ssn di diagnosticare e curare la malattia, e di ridurne l'impatto sulle persone affette.

Metodi

Il progetto AMY-Way (figura 1) ha coinvolto uno steering committee (SC) multidisciplinare di medici esperti nel trattamento dell'amiloidosi ATTR (due cardiologi, un neurologo e uno specialista in malattie rare), uno specialista in farmacoeconomia e un rappresentante della principale associazione italiana di pazienti con amiloidosi ereditaria (Associazione italiana amiloidosi familiare - fAMY).

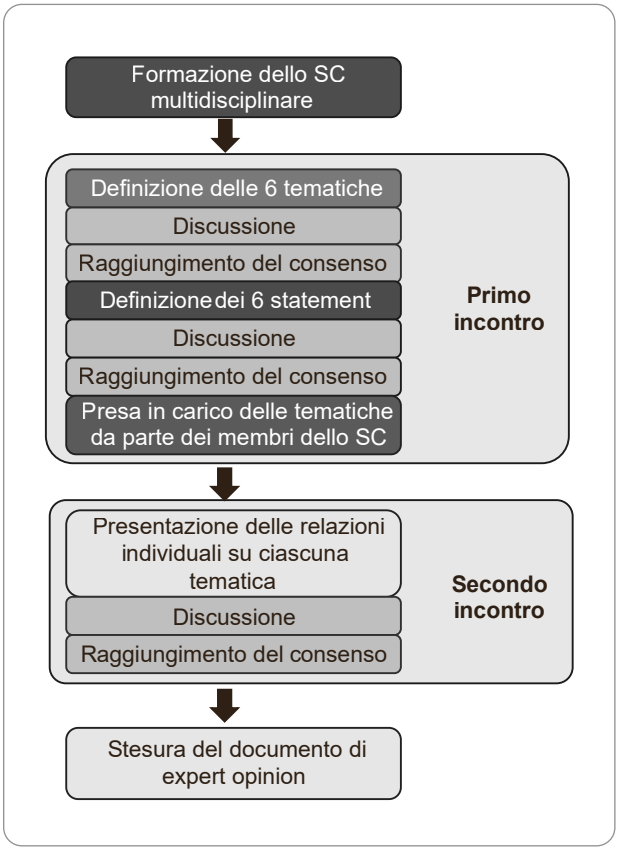

Figura 1. Overview del progetto AMY-Way.
Legenda: SC= steering committee.

Il progetto si è articolato in due incontri, svoltisi il 6 ottobre e il 17 dicembre del 2025. Nel corso del primo incontro i partecipanti hanno individuato 6 tematiche ritenute fondamentali per la gestione ottimale dell'amiloidosi ATTR in Italia. Attraverso una libera discussione collegiale, per ciascuna tematica è stato definito uno statement che sintetizzasse le raccomandazioni dello SC sull'argomento. Gli statement sono stati modificati e integrati, fino al raggiungimento del consenso (accordo di ≥80% dei membri dello SC) su ciascuno di essi utilizzando la metodica mini-Delphi[13-15]. In seguito, ognuno degli statement è stato preso in carico dal membro dello SC con maggiore esperienza sull'argomento.

Nel corso del secondo incontro, ciascun membro dello SC ha presentato una relazione sulla tematica presa in carico, passando in rassegna le evidenze disponibili e fornendo indicazioni programmatiche e operative. I contenuti delle diverse relazioni sono stati discussi dallo SC e integrati con ulteriori spunti e suggerimenti.

Questo documento rappresenta la sintesi di quanto emerso dalla discussione degli statement e delle relazioni del progetto AMY-Way.

Risultati

Le sei tematiche emerse dalla discussione dello SC nel corso del primo incontro del progetto AMY-Way e i rispettivi statement definiti con la metodica mini-Delphi sono mostrati nella tabella 1. A seguire sono sintetizzati gli elementi emersi dalle relazioni individuali dei membri dello SC presentate nel corso del secondo incontro e dalla successiva discussione collegiale.

Tematica 1. Standardizzare l'organizzazione della rete per garantire un'assistenza tempestiva e appropriata

La standardizzazione delle reti regionali per la gestione dell'amiloidosi ATTR è uno dei prerequisiti più importanti per affrontare le sfide poste dalla crescente prevalenza della malattia e dal suo impatto sul Ssn e sui pazienti. Oggi, infatti, il panorama italiano è caratterizzato da una sostanziale eterogeneità nella distribuzione delle risorse e nelle modalità operative. Esiste una grande variabilità territoriale nel numero e nell'organizzazione dei centri di riferimento, nell'accesso alle terapie disponibili, nei registri inter/intraregionali e nei flussi. Infine, è rilevabile anche una variabilità inter/intraregionale nell'accesso a strumenti innovativi quali la telemedicina e il teleconsulto.

Nonostante la diffusione dei Centri nelle diverse Regioni sia molto eterogenea, la Riac è una delle reti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

Tabella 1. Tematiche e statement identificati nel progetto AMY-Way.

Tematica 1. Standardizzare l'organizzazione della rete per garantire un'assistenza tempestiva e appropriata
È importante integrare le risorse esistenti in una rete che metta in collegamento centri e strutture territoriali, e che sia riconosciuta in modo formale dalle Regioni, in modo da avere a disposizione risorse adeguate. La rete va costruita per supportare il percorso del paziente e usando come riferimento i documenti ufficiali (Pdta + documenti internazionali). Nell'ambito della rete, le risorse del territorio hanno il compito fondamentale di intercettare i casi per una diagnosi precoce. Per migliorare questa capacità è necessario fare formazione, fornire strumenti (anche tecnologici) e aprire una linea diretta di comunicazione tra territorio e centri. La tecnologia può favorire la formazione e il funzionamento delle reti, permettendo di raggiungere anche aree potenzialmente remote (telemedicina), anche se a livello clinico la visita resta imprescindibile. Da considerare anche il ruolo del teleconsulto.
Tematica 2. Sensibilizzare sui red flag e mettere in rete gli specialisti territoriali
È importante dare dignità di osservatorio privilegiato alla medicina generale. Occorre quindi aumentare il livello di sospetto clinico nei medici di medicina generale attraverso formazione classica sulla malattia, diffusione di conoscenze sui red flag, utilizzo di tool informatici semplici da usare e analisi dei database dei Mmg. Agire a questo livello ha un impatto anche favorevole sulla prognosi dei pazienti perché permette una diagnosi (e un trattamento) in fasi più precoci della malattia. L'esperienza e le competenze dei clinici rimangono cruciali per identificare i pazienti con malattie rare, perché i dati necessari ad alimentare l'IA sono ancora inadeguati (database disomogenei o rudimentali).
Tematica 3. Valutare potenzialità e opportunità di strumenti innovativi all'interno del percorso diagnostico dell'ATTR
L'esperienza AMY-REVEALING* dimostra l'efficacia dell'utilizzo di nuove tecnologie, unite a un'adeguata formazione, nel facilitare la diagnosi di amiloidosi ATTR-CM. L'utilizzo dell'IA deve essere visto come uno strumento al servizio della valutazione multidisciplinare. Vanno considerate, nel suo utilizzo, anche problematiche legali e legate alla privacy del paziente. L'IA può essere utile come supporto alla valutazione multi-parametrica (vs uso routinario in pratica clinica quotidiana) e nella gestione a lungo termine del paziente.
Tematica 4. Misurare il valore della diagnosi precoce
Nel valutare l'impatto economico della diagnosi precoce è necessario passare dal concetto di spesa a quello di investimento. In quest'ottica la diagnosi precoce genera valore perché è in grado di produrre risparmi nel lungo termine (meno complicanze, minori ospedalizzazioni, minori eventi clinici, minori accessi a pronto soccorso e visite specialistiche). Per misurare tali risparmi occorre considerare il percorso del paziente nella sua interezza. Vanno considerati anche i costi indiretti della malattia, tra i quali l'impatto della malattia sulla capacità lavorativa, che emerge come tematica importante con la diagnosi precoce. Vanno tenuti in conto tra i costi indiretti anche quelli per i caregiver, come le perdite di produttività. La scelta di un farmaco determina il decorso successivo e in ultima istanza la prognosi: se si tratta prima con farmaci innovativi, si può ridurre la disabilità, e anche questo porta un risparmio, anche se aumenta l'uso dei farmaci (vedi esempio sclerosi multipla).
Tematica 5. Includere la prospettiva del paziente nel percorso di cura
La qualità di vita è un argomento cruciale per pazienti e caregiver, specie per il fatto che oggi (grazie alle terapie) l'amiloidosi ATTRv è diventata una malattia che accompagna il paziente a lungo. L'ascolto dei pazienti e dei caregiver, e delle loro associazioni, è prevista dal piano nazionale sulle malattie rare e permette di avere il polso della qualità della gestione della malattia. Importante inserire la valutazione dei Prom/Prem negli studi clinici futuri. Le associazioni pazienti possono avere un ruolo importante nel facilitare l'arruolamento di pazienti negli studi clinici.
Tematica 6. Promuovere team multidisciplinari nei diversi contesti assistenziali per ottimizzare l'assistenza integrata
L'amiloidosi ATTR richiede una gestione multidisciplinare. Tuttavia, il perseguimento della multidisciplinarietà deve essere realistico: in alcuni contesti non è applicabile perché costringe il paziente a sottoporsi a numerose visite ed esami in giorni e in luoghi diversi. La gestione multidisciplinare deve essere quindi modulata e dosata in base ai diversi contesti. Sarebbe auspicabile l'istituzione di figure professionali dedicate a coordinare il percorso terapeutico del paziente (case manager), prendendo spunto da altre aree terapeutiche (Breast Unit). La telemedicina (teleconsulto) potrebbe supportare in alcuni ambiti la gestione multidisciplinare del paziente.

*AMY-REVEALING è stato un progetto pilota sull'utilizzo dell'IA nella diagnosi precoce di amiloidosi ATTR-CM supportato da AstraZeneca, che ha coinvolto 6 centri di riferimento italiani e le loro reti territoriali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

dedicate alle malattie rare più strutturate[16]. A partire dai buoni livelli operativi raggiunti da questa rete, è necessario ambire a favorirne un'ulteriore evoluzione, definendo un modello organizzativo ideale.

Il cuore di una rete ideale per la gestione dell'amiloidosi ATTR dovrebbe essere il team multidisciplinare (Tmd), strutturato e organizzato in modo da prevedere meeting periodici regolari e la possibilità di avvalersi di piattaforme tecnologiche per il teleconsulto, in modo simile a quanto avviene nelle Reti oncologiche. L'organizzazione del Tmd sarà approfondita nella sezione 6 di questo documento.

Un altro degli obiettivi da perseguire è definire con chiarezza la struttura della rete dedicata all'amiloidosi all'interno di ciascuna Azienda sanitaria; essa deve prevedere l'identificazione di un referente aziendale con ruolo clinico e organizzativo. Vanno anche identificati uno o più infermieri case manager, figure professionali che si stanno rivelando molto utili nelle Reti oncologiche, i cui compiti sono il coordinamento degli appuntamenti, il controllo dell'aderenza terapeutica dei pazienti, l'educazione degli stessi, l'interfaccia con il territorio e la gestione delle diverse piattaforme tecnologiche utilizzate per teleconsulto e telemedicina. È essenziale che i case manager ricevano un'adeguata formazione e che il loro ruolo nelle reti aziendali sia formalmente riconosciuto.

È auspicabile, poi, che in ogni centro venga organizzato anche un fast-track diagnostico per l'amiloidosi ATTR, che dovrebbe essere rapidissimo per l'amiloidosi da catene leggere (AL), garantendo la presa in carico del paziente in un massimo di 15-30 giorni e bypassando le liste d'attesa esistenti, ma molto efficiente anche per le altre forme di amiloidosi ATTR. È altresì importante che la codifica di priorità sia uniforme a livello regionale.

Il panorama italiano è caratterizzato anche da una significativa eterogeneità interregionale nell'accesso alle terapie disponibili per l'amiloidosi ATTR[16]. I dati Riac mostrano chiaramente che il numero di centri prescrittori varia grandemente da una Regione all'altra. Sono molto eterogenei anche i tempi di accesso alle terapie e le indicazioni alla prescrizione, legate a motivi clinici o ai tetti di spesa regionali. Queste differenze creano notevoli disparità nel diritto alla cura e spingono i pazienti a spostarsi in Regioni con condizioni più favorevoli. Per ridurre le differenze nell'accesso alle cure sarebbe necessario effettuare una capillare mappatura dei Centri, favorire l'Horizon Scanning, standardizzare i criteri e supportare i pazienti costretti a muoversi al di fuori della propria Regione.

Per quanto riguarda la variabilità dell'accesso a telemedicina e teleconsulto, occorre innanzitutto sottolineare la sempre più ampia diffusione dell'uso di queste tecnologie nel nostro Paese[17]. Le esperienze di utilizzo in Italia sono ormai numerose ma, anche in questo caso, molto eterogenee poiché basate su piattaforme tecnologiche differenti. Inoltre, i modelli di tariffazione di questi servizi sono ancora definiti in modo inadeguato. La standardizzazione delle piattaforme tecnologiche potrebbe avere un ruolo centrale nella costruzione delle reti in quanto faciliterebbe sia l'operatività dei centri Hub sia quella degli Spoke, garantendo una maggiore sinergia tra i vari livelli. Va tenuto conto del fatto che, sebbene l'uso della tecnologia richieda un investimento iniziale, questo viene ripagato nel medio-lungo periodo. L'uso della televisita è già una realtà riconosciuta dalla Conferenza Stato-Regioni del 2021, in occasione della pandemia da Covid-19. Tuttavia, oggi l'Agenzia nazionale per servizi sanitari regionali (Agenas) sta costruendo una piattaforma nazionale di telemedicina, trasversale e finanziata dai fondi del Piano nazionale di ripresa e resilienza (Pnrr), che intende superare la grande eterogeneità dei sistemi esistenti. L'intento non è quello di istituire un'unica piattaforma software, ma di favorire l'integrazione dei sistemi esistenti. Va sottolineato, però, il ruolo ancora essenziale della visita tradizionale per la gestione dei pazienti con amiloidosi ATTR. La possibilità di effettuare una televisita in aggiunta alle visite programmate potrebbe però essere utile in diversi contesti, specie per rispondere rapidamente a particolari esigenze di pazienti con malattia ben controllata.

Un altro dei nodi chiave da sciogliere nella creazione di una rete standardizzata per l'amiloidosi ATTR è il superamento della grande eterogeneità esistente a livello nazionale in termini di registri regionali e interregionali. Nel nostro Paese l'assenza di un registro nazionale delle malattie rare ha favorito lo sviluppo di soluzioni eterogenee a livello locale, con ricadute in termini di codifiche e tracciabilità non uniformi. Attualmente, otto Regioni dispongono di un registro autonomo, sei Regioni adottano un registro interregionale (Area Vasta Veneto) e sei Regioni utilizzano un registro collegato con l'Istituto superiore di sanità. Questa frammentazione organizzativa rende disomogenea la raccolta dei dati, ne limita l'interoperabilità e, in ultima analisi, riduce la capacità di monitorare l'accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici. Un esempio rilevante di questa eterogeneità è l'esistenza di codifiche diverse per le stesse malattie. Per esempio, in Campania (così come nelle Regioni che condividono il registro area vasta, ovvero Veneto, Trento e Bolzano, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia e Sardegna), il codice di esenzione RCG130 definisce l'AL sistemica e l'amiloidosi ATTR, mentre il codice RFG060 è associato alle polineuropatie ereditarie, tra cui rientra anche l'amiloidosi. Questo non si verifica in tutte le Regioni: in Toscana, per esempio, esiste un unico codice con diverse sottospecifiche. Emerge quindi la necessità di standardizzare i registri per evitare bias nella valutazione epidemiologica e per far sì che i dati memorizzati possano essere incrociati con quelli di altri flussi (es. quelli prescrittivi).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

A partire da queste premesse è possibile ipotizzare un modello ideale di Rete per l'amiloidosi ATTR che sia al contempo "tempo-dipendente" (perché la precocità della diagnosi è il parametro chiave dell'appropriatezza) e "competenza-dipendente" (figura 2). Questo modello dovrebbe prevedere:

- a livello territoriale il coinvolgimento di medici di medicina generale (Mmg) e specialisti ambulatoriali con il compito di identificare i pazienti con red flag e inviarli ai centri Hub;
- centri Spoke incaricati di individuare i pazienti con red flag e inviarli ai centri Hub in base a criteri standardizzati e di gestire il follow-up;
- centri Hub di primo livello (centri di riferimento);
- centri Hub di secondo livello (centri di coordinamento delle Reti, sull'esempio della Toscana).

Sarebbe anche auspicabile integrare la Rete per l'amiloidosi ATTR-CM con quella per lo scompenso cardiaco, come già proposto in un recente documento di consenso di Sic e Anmco[18].

In conclusione, la gestione dell'amiloidosi ATTR-CM attraverso la Riac rappresenta un modello a cui ispirarsi per implementare reti nazionali dedicate a patologie croniche complesse come le amiloidosi ATTR. La Riac, infatti, si basa su un unico percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (Pdta), un registro in fase di avviamento e un pool multidisciplinare di specialisti (non solo cardiologi) definito con chiarezza. Per farle fare un ulteriore salto di qualità sarebbe importante favorire la sua evoluzione in un'efficace rete di programmazione sanitaria, mediante un'organizzazione ben strutturata, una definizione chiara della contrattualizzazione e della remunerazione delle figure professionali coinvolte (idealmente con un finanziamento a funzione, come avviene nelle Reti dei trapianti), collegando tra loro i flussi (amministrativi, Aifa e dei Registri clinici regionali o nazionali) e definendo chiari indicatori di performance (di processo, di esito, di appropriatezza e di equità) (tabella 2). Con l'obiettivo ultimo di definire un Piano nazionale dell'amiloidosi cardiaca.

Tematica 2. Sensibilizzare sui red flag e mettere in rete gli specialisti territoriali

I Mmg e i diversi specialisti territoriali (cardiologi, internisti, nefrologi, neurologi, geriatri e ortopedici) possono avere un ruolo chiave nell'intercettare i casi di sospetta amiloidosi ATTR e nel loro invio ai centri di riferimento, favorendo una diagnosi precoce della malattia. Pertanto, è necessario che questi operatori sanitari siano educati a riconoscere la malattia mediante l'implementazione di percorsi didattici pragmatici, basati su casi clinici esemplificativi, con un approccio multidisciplinare e con brevi aggiornamenti periodici.

Per favorire la diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTR-CM, l'attenzione dei medici del territorio deve essere portata sui casi di ipertrofia ventricolare sinistra in fase iniziale, poiché la presenza di ipertrofia rilevante o di scompenso cardiaco sono indicativi di una malattia già in fase avanzata, nella quale i trattamenti disponibili presentano un'efficacia limitata. In questo contesto può essere utile diffondere la cono-

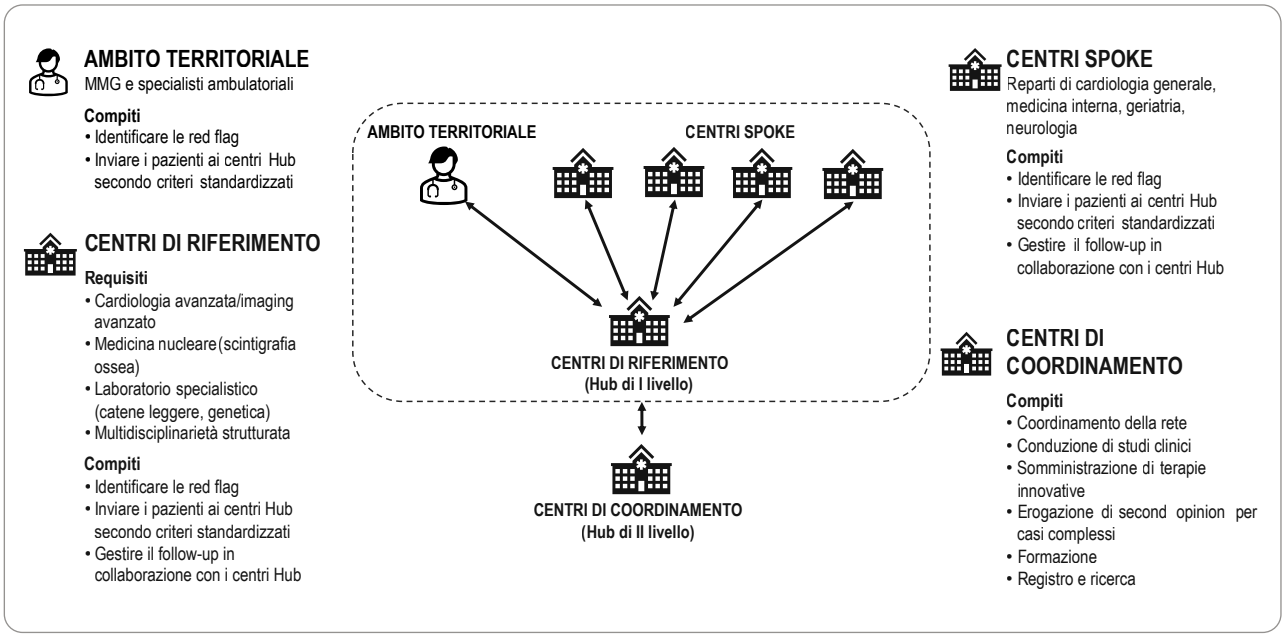

Figura 2. Proposta di un modello ideale di rete "tempo-dipendente" e "competenza-dipendente" per la gestione dell'amiloidosi ATTR.
Legenda: Mmg= medico di medicina generale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

Tabella 2. Proposta di indicatori di performance per una rete di gestione dell'amiloidosi ATTRv.

Ambito di valutazione	Indicatori
Processo	Tempo medio tra sospetto e diagnosi definitiva. Percentuale di pazienti con red flag inviati al centro Hub. Percentuale di pazienti con algoritmo diagnostico completo. Tempo di accesso a scintigrafia/RM. Percentuale di pazienti gestiti da Tmd.
Esito	Stadio NYHA alla diagnosi. Tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Mortalità a 12-24 mesi. Qualità di vita (KCCQ o simili).
Appropriatezza	Percentuali di diagnosi di amiloidosi ATTRv confermate. Percentuale di pazienti eleggibili trattati con terapie innovative. Appropriatezza delle richieste di imaging avanzato.
Equità	Variabilità territoriale dei tempi diagnostici. Accesso alle terapie innovative. Distribuzione geografica dei centri.

Legenda: ATTRv= amiloidosi da transtiretina ereditaria; KCCQ= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA= New York Heart Association; RM= risonanza magnetica; Tmd= team multidisciplinari.

scenza delle red flag definite dallo European society of cardiology working group on myocardial and pericardial disease nel 2021, che consentono di selezionare i pazienti con sospetta amiloidosi ATTR-CM in caso di ipertrofia ventricolare sinistra in fase iniziale (≥12 mm) (figura 3)[19].

Nei pazienti con stenosi aortica degenerativa (AS) associata ad amiloidosi ATTR-CM, il calcium score (CS) della valvola aortica derivato da tomografica computerizzata cardiaca può essere utilizzato per confermare la severità dell'AS[20]. Tuttavia, come osservato nello studio CAUSATIVE, i pazienti con amiloidosi ATTR-CM possono manifestare AS grave nonostante un ridotto CS. È necessario, quindi, ridefinire le soglie di CS e le strategie diagnostiche basate su questo parametro per evitare la sottodiagnosi di AS grave nei pazienti con amiloidosi ATTR-CM.

Nell'ambito dell'amiloidosi ATTR-CM, l'ecocardiografia può dare un sostanziale contributo alla diagnosi a livello territoriale. Nello studio di fase 2 AC-TIVE, condotto in Italia su una serie di oltre 5.300 ecocardiografie, la presenza di referti suggestivi di amiloidosi cardiaca (definiti come presenza di ≥1 red flag ecocardiografica) in soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra e frazione di eiezione preservata, ha mostrato un'accuratezza di oltre il 70% nell'identificare i pazienti con amiloidosi cardiaca[21]. Le red flag ecocardiografiche considerate in questo studio sono state l'inspessimento del setto interatriale, il versamento pericardico, la restrizione al riempimento, l'inspessimento valvolare, il risparmio apicale e il granular sparkling.

La presenza di tunnel carpale bilaterale è una delle red flag di amiloidosi ATTR-CM potenzialmente più utili per i medici del territorio. È stato dimostrato, infatti, che il 4,8% dei pazienti con tunnel carpale bilaterale presenta amiloidosi ATTR-CM; questa percentua-

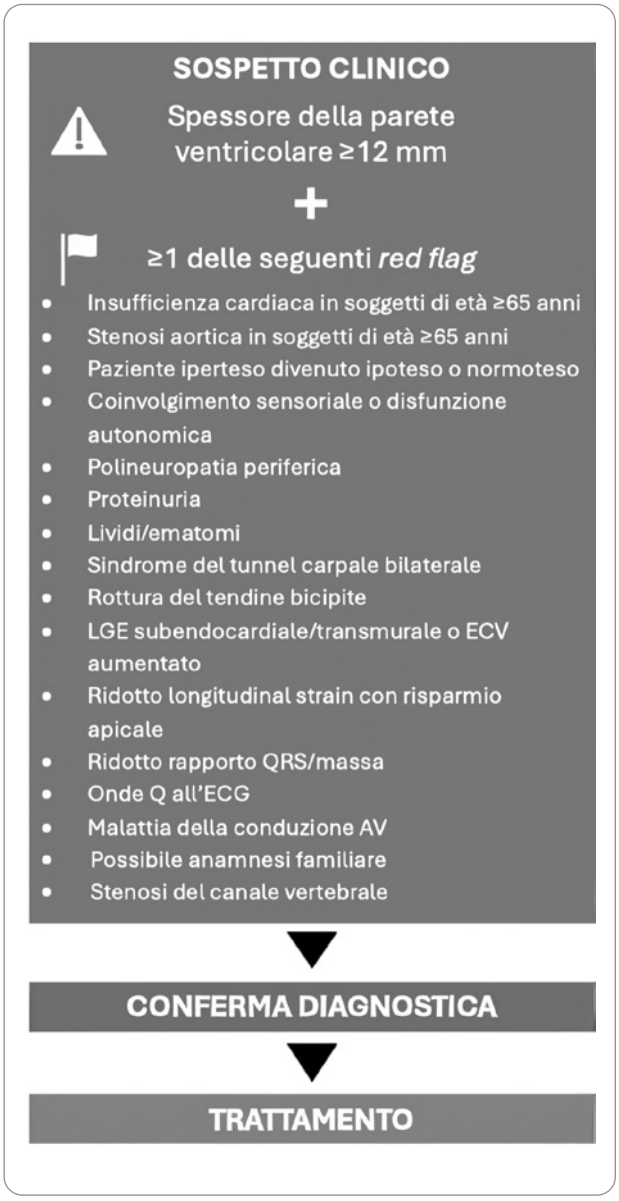

Figura 3. Red flag di amiloidosi cardiaca in pazienti con ipertrofia ventricolare secondo l'Esc Working group on myocardial and pericardial disease.
Legenda: Lge= enhancement tardivo del gadolinio; Ecv= volume extracellulare; Ecg= elettrocardiogramma; Esc= European society of cardiology; AV= atrio-ventricolare.
Modificato da: Garcia-Pavia et al.[19]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

le sale fino all'8,8% nei soggetti di sesso maschile e al 21,2% nei maschi con Bmi <30 kg/m^2 di età ≥70 anni[9].

Anche l'esame elettrocardiografico (Ecg) fornisce indicazioni utili per la diagnosi precoce di amiloidosi ATTR-CM. La presenza di bassi voltaggi rappresenta una delle red flag di amiloidosi ATTR-CM[10,22], così come la discordanza tra risultato elettrocardiografico e massa cardiaca. In particolare, la presenza di Ecg normale associata a ipertrofia cardiaca può suggerire la presenza di una pseudoipertrofia da infiltrazione. In questo contesto, un'analisi dello studio AC-TIVE ha evidenziato come l'uso combinato di Ecg ed ecocardiografia cardiaca possa essere molto utile nell'intercettazione dei casi di amiloidosi ATTR-CM[23]. In particolare, in questa analisi è stato dimostrato che l'associazione di bassi voltaggi QRS con presenza di un setto interventricolare di spessore ≥1,6 cm presenta specificità e valore predittivo positivo per l'amiloidosi cardiaca molto elevati (in entrambi i casi del 100%).

Per intercettare i casi sospetti di amiloidosi ATTR-CM possono essere utili anche diversi score, come il RAISE[24] e i punteggi ecocardiografici[25]. Il RAISE, in particolare, è un punteggio sviluppato per predire il rischio di amiloidosi ATTR-CM in pazienti con stenosi aortica sulla base della presenza di sindrome del tunnel carpale, blocco di branca destra, età ≥85 anni, livelli di troponina ad alta sensibilità >20 ng/l, setto intraventricolare ≥18 mm, E/A ratio >1,4 all'eco-Doppler e indice di Sokolow <1,9 mV all'Ecg. Maggiore è il numero di queste red flag, più elevata è la probabilità di trovarsi in presenza di amiloidosi ATTR-CM.

I medici delle realtà territoriali possono avere un ruolo prezioso anche nell'identificazione precoce dei casi sospetti di amiloidosi ATTRv-PN, anch'essa contraddistinta da un notevole ritardo diagnostico[26-30]. Poiché una quota sostanziale di pazienti con polineuropatia resta a lungo senza una diagnosi definitiva, è necessario diffondere la conoscenza di red flag utili per selezionare i soggetti da sottoporre al sequenziamento del gene *TTR*, come quelle elencate in figura 4[31].

Altre red flag di amiloidosi ATTRv-PN da tenere in considerazione sono i disturbi gastrointestinali, le anomalie renali (definite come un eGFR <60 ml/min e/o albuminuria >0,03 g/g creatina) e le opacità vitreali[32].

Il riconoscimento delle red flag della ATTR, l'uso di specifiche check list e la conoscenza dei percorsi standardizzati ai quali affidare i pazienti sospetti dovrebbero essere gli argomenti principali dei percorsi educazionali destinati agli operatori sanitari territoriali. Inoltre, occorre diffondere conoscenze chiare sui criteri per il referral ai centri di riferimento. Nel caso dell'amiloidosi ATTR-CM, per esempio, i pazienti scompensati con ipertrofia miocardica dovuta ad ATTR rappresentano una ristretta minoranza. È necessario, quindi, che i medici territoriali siano adeguatamente educati, in modo da limitare il numero di referral errati, per non sovraccaricare gli Hub della rete per l'amiloidosi ATTR-CM.

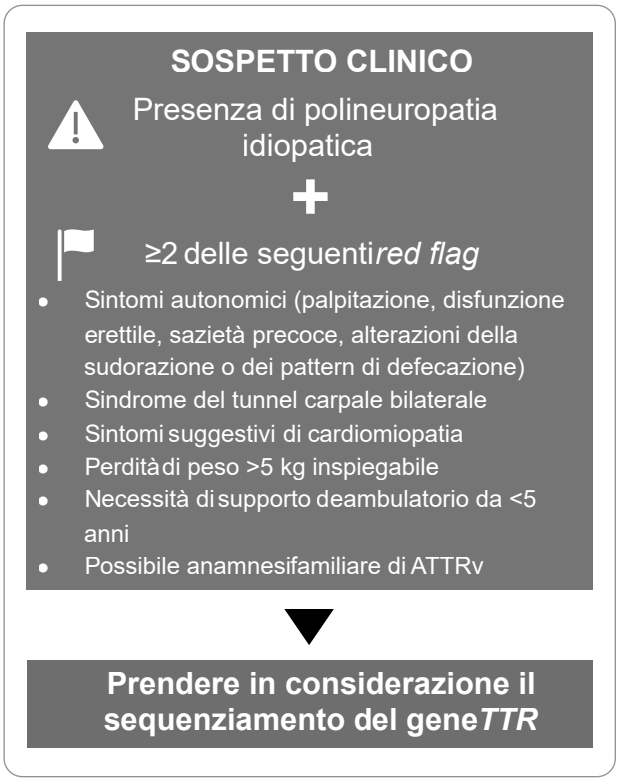

Figura 4. Red flag di amiloidosi ATTRv-PN per la selezione dei pazienti con polineuropatia idiopatica da sottoporre a screening genetico. *Modificato da*: Warendorf et al.[31]

Inoltre, per rendere efficace il ruolo del territorio nell'intercettare i pazienti con amiloidosi ATTR, è indispensabile facilitare la comunicazione tra le componenti locali della rete con i centri Hub, attraverso modalità tradizionali (telefono) o tecnologiche (email, teleconsulto, ecc.). Infine, è importante monitorare costantemente la rete territoriale, individuando eventuali criticità nel processo di referral (qualità, tempistiche, ecc.), in modo da determinare un continuo miglioramento dei processi.

L'intelligenza artificiale (IA) può essere uno strumento utile per supportare le realtà territoriali nell'individuazione dei casi sospetti di amiloidosi ATTR, nella diagnosi della malattia e nella sua gestione personalizzata. Le tecnologie basate su IA presentano diversi vantaggi, tra i quali la facilità di accesso (persino tramite smartphone), la rapidità di calcolo e la possibilità di analizzare grandi moli di dati. Tuttavia, esse sono caratterizzate anche da limiti da non sottovalutare: per esempio il possibile bias di addestramento, una generalizzabilità limitata, la limitatezza della sua validazione clinica, il rischio che gli operatori meno esperti si affidino completamente a esse in modo acritico, e diversi aspetti etici e regolatori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

A loro volta le realtà territoriali possono essere un contesto importante per alimentare i progetti di ricerca sull'uso dell'IA nell'ambito dell'amiloidosi ATTR.

Nonostante questi limiti e queste problematiche, l'empowerment del territorio è uno strumento di fondamentale importanza per aumentare il numero di diagnosi precoci di amiloidosi ATTRv, favorire la tempestiva implementazione di un trattamento mirato e, di conseguenza, per migliorare la prognosi dei pazienti.

Tematica 3. Valutare potenzialità e opportunità di strumenti innovativi all'interno del percorso diagnostico dell'amiloidosi ATTR

L'amiloidosi ATTR è una malattia caratterizzata da presentazioni eterogenee e spesso aspecifiche, che portano di frequente a ritardi nella diagnosi e nel referral al centro di riferimento. L'utilizzo di strumenti innovativi, se associato a quello delle red flag esaminate nella sezione 2 di questo documento, può favorire la diagnosi tempestiva della malattia a livello territoriale.

L'efficacia di questo approccio è stata confermato da AMY-REVEALING, un progetto pilota sull'utilizzo dell'IA nella diagnosi precoce di amiloidosi ATTR supportato da AstraZeneca. AMY-REVEALING ha visto la partecipazione di 6 centri italiani di riferimento che hanno formato reti con strutture sanitarie del loro territorio e con strutture interne. Gli operatori sanitari territoriali e delle strutture interne sono stati sottoposti a interventi formativi, sia in presenza che a distanza, finalizzati alla conoscenza delle red flag dell'amiloidosi ATTR-CM. In seguito, alle strutture territoriali sono stati forniti ecocardiografi portatili supportati da IA, capaci di favorire la diagnosi precoce dell'interessamento cardiaco dell'amiloidosi ATTR e utilizzabili facilmente anche da medici non specialisti in cardiologia. Il progetto AMY-REVEALING ha dimostrato che l'IA (sebbene non possa sostituire il clinico esperto) possa essere un valido supporto per la diagnosi precoce di amiloidosi ATTR-CM da parte di medici non specialisti e Mmg.

L'uso dell'IA può essere utile anche nel favorire la diagnosi precoce di amiloidosi ATTRv-PN in aree non endemiche, come dimostrato da uno studio italiano multicentrico nel quale si è valutato un approccio diagnostico basato su machine learning[8]. In questo studio, un algoritmo di machine learning è stato utilizzato per elaborare i dati clinici, neurologici e strumentali di 397 pazienti con sospetta amiloidosi ATTRv-PN in 5 centri di neurologia del Sud Italia, dimostrando la capacità di questo approccio di identificare con buona accuratezza i soggetti ad alto rischio della patologia da sottoporre a test genetico.

Sulla base di queste e altre esperienze, l'IA è ormai considerato uno strumento utile a supportare la diagnosi di amiloidosi ATTR, dotato di elevata sensibilità per le anomalie legate alla malattia e capace di ridurre i tempi necessari alla diagnosi. Tuttavia, l'IA presenta ancora diversi limiti. Non è ancora in grado di gestire aspetti clinici complessi, richiede di essere associata a una valutazione multidisciplinare e, poiché utilizza i dati dei pazienti, solleva diverse problematiche in termini di privacy e di consenso. Inoltre, per funzionare in modo efficace, l'IA richiede un addestramento basato su dati raccolti in modo rigoroso e standardizzato.

Oltre all'IA esistono altri strumenti innovativi che possono essere utili nella diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTRv-PN, sopperendo ai sistemi diagnostici tradizionali che spesso si rivelano inadeguati nell'individuare precocemente le alterazioni dei nervi periferici tipici della malattia. Il primo tra questi è il Sudoscan, un'apparecchiatura diagnostica utilizzata in ambito neurologico da circa un decennio, che permette di rilevare i danni alle terminazioni nervose di piccolo calibro (responsabili della sensibilità dolorifica, termica e dell'innervazione ghiandolare) attraverso la misurazione della conduttanza elettrochimica cutanea (basata sulla concentrazione di cloro nel sudore)[33]. Dai numerosi studi finora effettuati sul Sudoscan è emerso che nella popolazione italiana con amiloidosi ATTRv-PN la valutazione della conduttanza cutanea permette di rilevare precocemente e con buona sensibilità la disfunzione autonomica ed è correlata in modo significativo con la severità clinica della malattia, fungendo anche da predittore di successivo peggioramento della stessa[34-37]. Inoltre, il Sudoscan è un test estremamente semplice, rapido (richiede meno di 3 minuti) e non invasivo, facilmente ripetibile e quindi adatto anche a valutazioni ripetute durante il follow-up.

La biopsia della cute è un altro strumento che merita di essere inserito nel percorso diagnostico per l'amiloidosi ATTRv-PN. Oggi viene considerato come l'esame patologico minimamente invasivo più innovativo emerso negli ultimi anni in ambito amiloidosi ATTRv-PN[38-40]. Richiede un campione cutaneo di 3-5 mm di diametro nel quale si valuta il numero di fibre nervose che attraversano la giunzione dermo-epidermica. La sua efficacia diagnostica si basa sul fatto che nei pazienti con amiloidosi ATTRv-PN si osserva molto precocemente una riduzione del numero di queste fibre. Inoltre, nel campione prelevato è possibile valutare anche l'eventuale presenza di depositi di amiloide, utili per una conferma diagnostica. Infine, è stato dimostrato che i risultati della biopsia cutanea correlano con parametri clinici e paraclinici classici, come per esempio il potenziale nervoso sensitivo del nervo surale, utilizzato fino a 7-8 anni fa per definire la presenza di neuropatia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

I neurofilamenti a catena leggera (NfL) sono un biomarcatore ampiamente utilizzato in diversi contesti neurologici come indicatore di degenerazione assonale, che può essere utile anche per la diagnosi di amiloidosi ATTRv-PN. Diversi studi, infatti, hanno mostrato che i livelli di NfL nei pazienti con amiloidosi ATTRv sono correlati alla severità della neuropatia e si riducono durante la terapia con silenziatori genici; inoltre, sono state stabilite soglie specifiche per i livelli di NfL che permettono di distinguere i portatori presintomatici di amiloidosi ATTRv dai soggetti affetti dalla malattia (figura 5)[41-45].

In conclusione, le evidenze sull'utilità degli strumenti diagnostici basati su IA, dei test diagnostici come la biopsia cutanea e il Sudoscan, e dell'uso di biomarcatori come i NfL nella gestione dell'amiloidosi ATTRv sono ormai numerose. Questi strumenti meritano, quindi, di essere integrati all'interno degli algoritmi diagnostici per l'amiloidosi ATTRv, per supportare il medico dal processo di diagnosi fino al monitoraggio della malattia durante il trattamento.

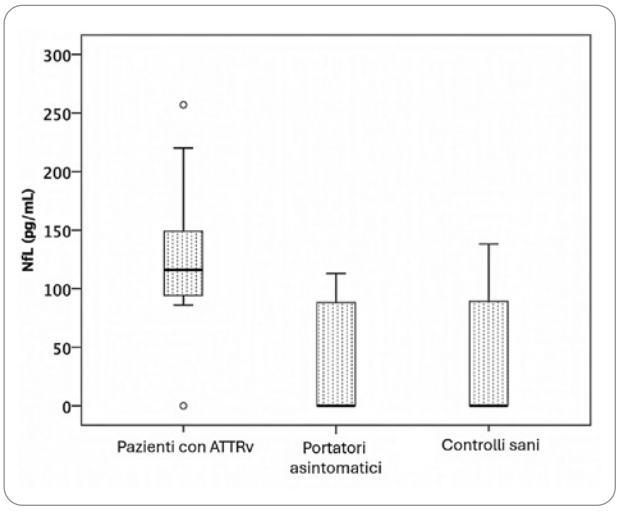

Figura 5. Concentrazioni di NfL in pazienti con amiloidosi ATTRv PN associata a mutazione V30M, in portatori asintomatici e in controlli sani.
Legenda: NfL= neurofilamenti a catena leggera.
Modificato da: González-Moreno et al.[44]

Tematica 4. Misurare il valore della diagnosi precoce

Nella gestione dei budget sanitari nazionali si sta progressivamente passando da una logica di spesa a una logica di investimento, che prende in considerazione il valore generato da ogni intervento sanitario (ovvero il ritorno dell'investimento). È importante, pertanto, superare le attuali logiche di budget, che spesso ostacolano l'introduzione di trattamenti o esami innovativi perché considerano solo il costo dell'intervento, senza prendere in considerazione il suo impatto complessivo in termini di esiti clinici e di sostenibilità.

Esistono contesti nei quali il riconoscimento del valore degli interventi terapeutici/organizzativi è già in una fase più avanzata rispetto all'amiloidosi ATTR. Ne è un esempio la sclerosi multipla, nella quale i farmaci innovativi sono passati dall'essere considerati un trattamento costoso, da riservare ai casi più gravi, a terapie da somministrare precocemente per ridurre la progressione della disabilità e i costi associati, per perseguire un bilancio economico positivo nel lungo periodo.

Anche la diagnosi precoce di amiloidosi ATTR dovrebbe essere giudicata, dal punto di vista economico, per la sua capacità di generare valore. Occorre quindi valutare se gli investimenti tecnologici e organizzativi necessari a perseguirla (come quelli analizzati nelle sezioni precedenti di questo documento) determinino benefici economici nel lungo periodo, considerando l'intero percorso di presa in carico del paziente.

Il razionale per l'organizzazione e l'attivazione di percorsi di diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTRv è oggi molto solido; si ritiene, infatti, che essi possano generare valore nel lungo periodo attraverso diversi meccanismi, nonostante richiedano investimenti iniziali che possono rappresentare un ostacolo alla loro implementazione (figura 6).

In primo luogo, la diagnosi precoce di amiloidosi ATTR è un indicatore di buona pratica clinica, capace di influenzare positivamente gli esiti della malattia. Ciò significa che essa può ridurre le complicanze, le ospedalizzazioni e gli eventi clinici, ed evitare che la malattia evolva verso stadi a severità maggiore, più costosi da trattare. In quest'ottica la diagnosi precoce può essere considerata come una vera e propria forma di prevenzione.

In secondo luogo, la diagnosi precoce consente di anticipare la somministrazione delle terapie disease modifying, favorendone l'uso in uno stadio dell'amiloidosi ATTR nel quale il potenziale beneficio ottenibile da questi farmaci è massimo e riducendo così la progressione della malattia e i costi associati[46,47].

In terzo luogo, nelle forme di amiloidosi ATTR ereditarie, la diagnosi precoce permette di anticipare lo screening genetico dei familiari del paziente, favorendo l'adozione tempestiva di strategie terapeutiche e di controllo adeguate.

Nella valutazione quantitativa dei benefici della diagnosi precoce di amiloidosi ATTR occorre quindi considerare tutte le componenti che ne definiscono il valore. Oltre alla componente clinica, costituita dal miglioramento della prognosi e dalla riduzione della disabilità, è di fondamentale importanza considerare anche la componente economica, data dalla riduzione dei costi sanitari diretti (associati ai ricoveri, agli accessi al pronto soccorso e alle visite specialistiche) e di quelli indiretti, derivanti dalla perdita di capacità lavorativa del paziente e del caregiver.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

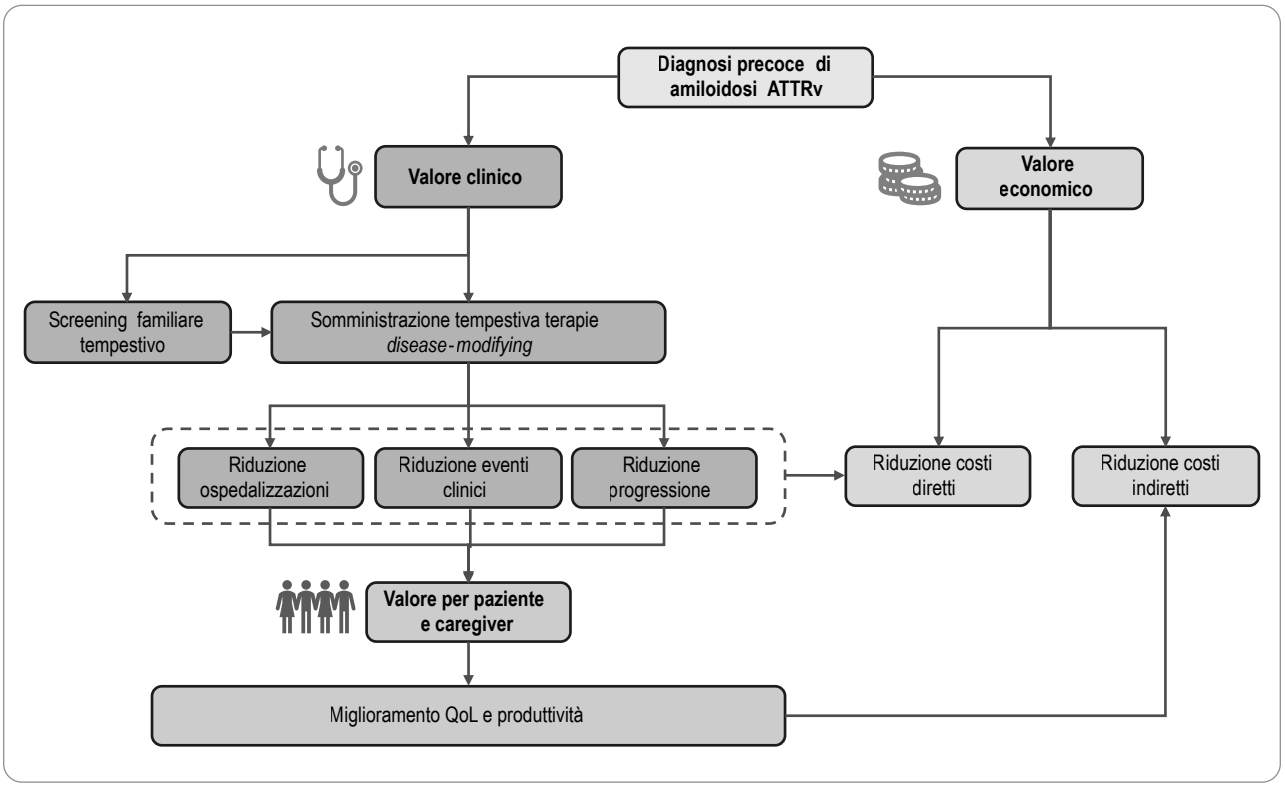

Figura 6. Schema riassuntivo delle modalità di generazione del valore associato alla diagnosi precoce di amiloidosi ATTRv.
Legenda: ATTRv= amiloidosi da transtiretina ereditaria. QoL: qualità di vita.

Per quantificare il valore della diagnosi precoce di amiloidosi ATTR è necessario avvalersi di fonti di informazioni affidabili e aggiornate, e utilizzare strumenti di analisi validati. Tra le fonti di informazioni più rilevanti ci sono gli studi di valutazione del burden dell'amiloidosi ATTR. Quelli che forniscono dati sulla realtà italiana sono attualmente poco numerosi: la loro implementazione andrebbe però incoraggiata, perché le evidenze raccolte in questi studi sono necessarie per quantificare i costi diretti e indiretti associati alla malattia.

Esistono poi diversi strumenti di analisi e previsione che possono essere utilizzati per valutare il valore della diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTR. Uno dei più noti è l'Health technology assessment (Hta), un processo rigoroso e imparziale che sintetizza l'impatto di un'innovazione tecnologica in termini di costi, esiti clinici, necessità organizzative e aspetti etici. L'Hta può essere applicato anche a nuove modalità di presa in carico dei pazienti e a strutture organizzative (Pdta, Tmd, ecc.) e risulta quindi idoneo a valutare il possibile impatto di strategie di diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTR.

L'uso di modelli predittivi, invece, consente di stimare l'impatto della diagnosi precoce di amiloidosi ATTR sui costi diretti e indiretti associati alla malattia. Attualmente è in fase di finalizzazione, da parte del Ministero della Salute, un modello predittivo basato su tutta la popolazione italiana: una volta completato, permetterà di incrociare tra loro i dati dei singoli pazienti e quantificare i risultati dei diversi interventi terapeutici in termini di costi e di esiti. Grazie a esso sarà possibile monitorare l'andamento delle patologie, modificando l'allocazione delle risorse in quegli ambiti capaci di generare maggiore valore.

Infine, i registri clinici sono una fonte preziosa di dati sui più importanti parametri associati a una malattia (esiti clinici, tempi di diagnosi, impatto delle diverse opzioni terapeutiche, ecc.) e permettono di orientare le scelte dei decisori nelle fasi di programmazione e organizzazione. Come osservato nella sezione 1 di questo documento, in Italia esiste una grande eterogeneità nei registri per l'amiloidosi ATTR. La loro utilità come fonte di informazioni per la stima del valore dei programmi di diagnosi precoce dell'amiloidosi ATTR rappresenta quindi un ulteriore stimolo per la loro standardizzazione.

In conclusione, la diagnosi precoce di amiloidosi ATTRv deve essere riconosciuta come elemento strutturale del Pdta della malattia. Devono quindi essere individuati una serie di indicatori specifici (Key performance indicator - Kpi) per quantificarne l'impatto positivo. I più rilevanti tra questi sono il tempo alla diagnosi confermata, lo stadio di malattia alla diagnosi, il numero di ricoveri e di accessi al pronto soccorso evitati e il miglioramento delle Patient-reported

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

outcome measures (Prom) e delle Patient-reported experience measures (Prem). Inoltre, devono essere sempre presi in considerazione non solo i costi diretti dell'amiloidosi ATTRv, ma anche quelli indiretti sul Sistema-Paese, favorendo tutti quegli interventi che facilitino il ritorno dei pazienti (e dei caregiver) a una vita normale.

In questo contesto, sarebbe necessario investire in progetti di formazione, in tecnologia e nelle reti assistenziali, per favorire l'integrazione tra territorio e centri di riferimento, e l'utilizzo di strumenti diagnostici innovativi. Inoltre, è necessario coinvolgere sempre di più i pazienti e le loro associazioni nei processi di creazione, valutazione e miglioramento delle politiche sanitarie e dei Pdta, per far emergere bisogni e opportunità altrimenti non evidenziabili.

Tematica 5. Includere la prospettiva del paziente nel percorso di cura

L'amiloidosi ATTR è una malattia grave e disabilitante che determina neuropatia sensoriale e motoria, disfunzione autonomica e cardiomiopatia. Il progressivo declino dell'autonomia funzionale dei pazienti ha un impatto negativo sulla qualità di vita e rende necessario il supporto quotidiano da parte dei familiari della persona affetta. Il ruolo del caregiver diventa particolarmente impegnativo quando la malattia raggiunge stadi avanzati nei quali il paziente non è più in grado di muoversi indipendentemente[48].

L'amiloidosi ATTR ostacola in modo rilevante i pazienti e i caregiver nello svolgimento delle attività quotidiane, sia ricreative che lavorative; inoltre, ha un impatto psicologico significativo, determinando senso di perdita e preoccupazione per il futuro, impatto che aumenta con l'aumentare della durata dei sintomi e della necessità di assistenza[48].

La qualità di vita (QoL) è pertanto un argomento cruciale per i pazienti con amiloidosi ATTR e per i loro caregiver, e il suo miglioramento dovrebbe essere uno dei principali obiettivi della gestione della malattia. Per migliorare la QoL dei pazienti con amiloidosi ATTR è necessario quindi agire a diversi livelli, adottando un approccio olistico che non si limiti agli interventi farmacologici, ma che includa anche il supporto psicologico e programmi di supporto destinati ai caregiver.

Il fatto che grazie all'avvento delle nuove terapie disease modifying la sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi ATTR sia significativamente migliorata richiede però che gli interventi legati alla QoL siano pensati in modo da poter essere sostenibili nel tempo. È quindi importante dare priorità al miglioramento di quelle variabili che hanno l'impatto più elevato sul benessere quotidiano dei pazienti. Tra questi ci sono il potenziamento dei percorsi di diagnosi precoce, l'ampliamento dell'accesso alle terapie più efficaci, la riduzione delle disomogeneità geografiche della rete di cura per limitare gli spostamenti necessari a ricevere trattamenti specialistici e una gestione multidisciplinare della malattia che tenga conto anche del benessere psicologico.

Negli ultimi anni la QoL delle persone con amiloidosi ATTR è divenuta un importante oggetto di studio sia in Italia sia a livello internazionale, e si stanno finalizzando nuovi strumenti validati destinati alla sua valutazione[48-52]. Per ampliare ulteriormente le conoscenze su questo argomento sarà importante che le Prem e le Prom siano inserite tra gli endpoint di tutti gli studi futuri sull'amiloidosi ATTR.

Infine, per includere il punto di vista dei pazienti con amiloidosi ATTR e dei loro caregiver nei processi di miglioramento della rete assistenziale, non si può prescindere dal coinvolgimento delle associazioni di pazienti. Secondo il Piano nazionale malattie rare le associazioni dovrebbero essere presenti all'interno dei principali Centri della rete di gestione dell'amiloidosi ATTR ed essere coinvolte in modo strutturale per orientare i protocolli di presa in carico e l'organizzazione dei percorsi assistenziali in un dato territorio[53]. L'ascolto della voce dei pazienti attraverso il coinvolgimento delle loro associazioni consente di acquisire una valutazione puntuale dell'attuale gestione della malattia, con l'obiettivo di individuare bisogni irrisolti e priorità di intervento. Inoltre, le associazioni di pazienti possono avere un ruolo importante nel facilitare l'arruolamento di pazienti negli studi clinici e favorire quindi l'ampliamento delle conoscenze sulla malattia.

Tematica 6. Promuovere team multidisciplinari nei diversi contesti assistenziali per ottimizzare l'assistenza integrata

Come sottolineato nella sezione precedente di questo documento, i pazienti con amiloidosi ATTR sperimentano la forte esigenza di essere messi al centro del progetto di cura e di vedere gestiti al meglio i multiformi bisogni che emergono dalla loro malattia. Per questo motivo oggi l'approccio multidisciplinare alla gestione dell'amiloidosi ATTR non è solo necessario, ma deve evolversi in direzione di un vero e proprio piano di cura olistico.

Oggi l'approccio olistico alla gestione dei pazienti con malattie rare, inclusa l'amiloidosi ATTR, è un argomento che attira sempre più l'interesse del mondo scientifico, come emerge dal numero di articoli pubblicati sull'argomento[54-57]. Tale approccio rappresenta un'evoluzione e un ampliamento della gestione multidisciplinare tradizionale. Infatti, esso non prevede solo l'intervento di diversi specialisti, ma rappresenta una modalità coordinata e integrata di presa in carico del paziente basata su cinque pilastri: 1) la comprensione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

non solo dei bisogni fisici della persona affetta, legati alla malattia, ma anche di quelli psicologici, sociali e spirituali; 2) la necessità di soddisfare i bisogni di cura del paziente, ma anche le esigenze del caregiver e della famiglia; 3) la personalizzazione del percorso di cura in base alle caratteristiche del paziente e del contesto in cui vive; 4) la creazione di una solida alleanza terapeutica tra specialisti, pazienti e famiglie, basata sul continuo dialogo; 5) l'utilizzo di diverse modalità di cura, con un approccio multidisciplinare integrato.

La natura paziente-centrica del modello di gestione olistica dell'amiloidosi ATTR non può prescindere dall'attento ascolto della persona affetta (come già evidenziato nella sezione 5 di questo documento) e dovrebbe prendere il via dall'analisi delle sfide che essa è costretta ad affrontare a causa della malattia. A ogni sfida dovrebbe poi essere associato un preciso obiettivo di miglioramento organizzativo, come raccomandato in una recente *consensus* internazionale di esperti (figura 7)[57].

Il Tmd rappresenta sicuramente una delle componenti chiave dell'approccio multidimensionale/olistico alla gestione del paziente con amiloidosi ATTR. Il Tmd dovrebbe essere formato non solo dagli specialisti incaricati della gestione delle principali manifestazioni multisistemiche della malattia, ma anche da tutti gli operatori sanitari necessari a garantire un percorso diagnostico e una presa in carico del paziente ottimali.

Poiché il numero di figure professionali potenzialmente incluse nel Tmd è molto elevato, per garantire la fattibilità e la sostenibilità nel tempo di questo gruppo di cura è necessario organizzarlo in modo modulare (figura 8). La sua struttura portante dovrebbe essere formata da un Core team, composto da cardiologo, neurologo, ematologo, nefrologo e genetista, come già in parte indicato nel Pdta costruito all'interno della Riac. Il Core team è il più piccolo dei Tmd possibili per la gestione dei pazienti con amiloidosi ATTR. A nostro parere, l'inclusione del genetista nel Core team è fondamentale, nonostante essa non sia prevista dal Pdta della Riac. Infatti, questo specialista ha un ruolo chiave in molti punti del patient journey per ciò che riguarda le forme genetiche di amiloidosi ATTR, come la comunicazione della diagnosi, la spiegazione delle implicazioni dell'ereditarietà della malattia o la gestione del test presintomatico, che sta acquisendo un ruolo sempre più importante nella gestione della malattia.

Al Core team va affiancato un team esteso, formato da tutti gli specialisti potenzialmente coinvolti nella gestione della malattia, da interpellare di volta in volta a seconda del bisogno clinico. Inoltre, sono necessarie figure professionali trasversali, come il farmacista o l'infermiere case manager, attive in diversi momenti del percorso di cura.

È essenziale che i processi gestiti dal Tmd siano coordinati, e che questo gruppo di specialisti si riuni-

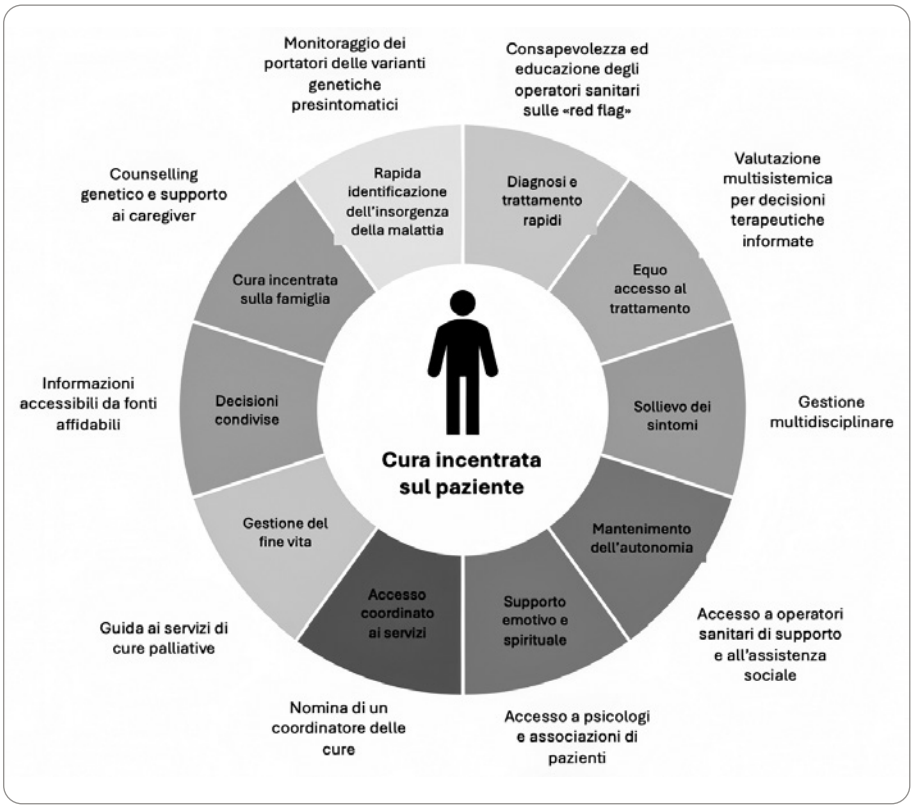

Figura 7. Sfide e opportunità di miglioramento organizzativo per la costruzione di un modello paziente-centrico di gestione olistica dell'amiloidosi ATTR.
Modificato da: Obici et al.[57]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

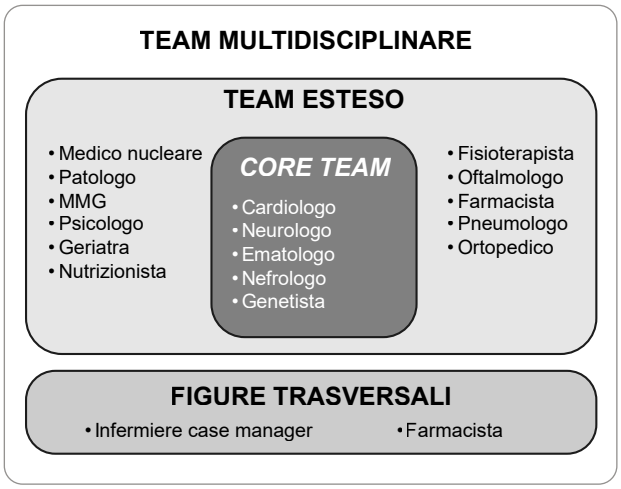

Figura 8. Ipotesi di struttura del team multidisciplinare per la gestione dei pazienti con amiloidosi ATTR.
Legenda: Mmg= medico di medicina generale.

sca con periodicità regolare e prestabilita per discutere dei singoli pazienti con amiloidosi ATTR presi in carico. Inoltre, riteniamo importante che siano definite indicazioni standardizzate per guidare i centri nell'organizzazione dei propri Tmd, in modo da evitare il perpetrarsi dell'eterogeneità gestionale che caratterizza la malattia.

A oggi sono stati pubblicati diversi articoli che provano a definire le caratteristiche dei Tmd per la gestione dei pazienti con amiloidosi ATTR. Esempi importanti di questa letteratura sono la *consensus* Sic/Anmco sui percorsi di cura per l'amiloidosi cardiaca[18] e il position statement dell'International society of amyloidosis[58]. In quest'ultimo lavoro, in particolare, si suggerisce di organizzare i centri di riferimento per l'amiloidosi ATTR in tre livelli caratterizzati da una crescente completezza del Tmd: base, Core e di eccellenza. Tuttavia, riteniamo che il Tmd previsto dagli autori per i centri base, formato solamente da ematologo e cardiologo, sia troppo ridotto e che sia preferibile, anche negli ospedali di livello inferiore, costituire un Core team strutturato come indicato in precedenza. Va comunque sottolineato che una rete per l'amiloidosi ATTR organizzata con modalità Hub and Spoke (come quella descritta nella sezione 1 di questo documento) può facilitare la gestione multidisciplinare dei pazienti con amiloidosi ATTR anche da parte dei centri nei quali non siano presenti tutti gli specialisti richiesti.

Nonostante gli innegabili benefici associati ai Tmd per l'amiloidosi ATTR, esistono diversi ostacoli che ne rendono complessa l'organizzazione. Il principale è la carenza di risorse strutturali e infrastrutturali. Tra le risorse strutturali rientrano anche gli specialisti qualificati, che sono pochi, difficili da reclutare e da rendere parte stabile dei team a causa dell'elevato turnover esistente nei centri italiani. Inoltre, in molti centri mancano o sono inadeguati gli spazi per lo svolgimento delle riunioni periodiche del team. Nel contesto italiano esistono anche limiti di natura economica, poiché i finanziamenti per la creazione e il funzionamento dei Tmd sono inadeguati, e i vincoli della programmazione dei budget sanitari limitano l'accesso a diversi servizi necessari anche nell'ambito di centri molto grandi. Infine, i Tmd richiedono anche un grande lavoro di coordinamento, che attualmente non è riconosciuto pienamente in termini economici agli operatori sanitari che se ne occupano.

Tra gli elementi che possono favorire l'implementazione dei Tmd per l'amiloidosi ATTR, invece, ci sono le numerose evidenze a supporto dei benefici di questo approccio alla cura. Si tratta in genere di evidenze real world, ma cominciano a essere pubblicati anche diversi studi clinici randomizzati sull'argomento.

Oltre alla già citata implementazione di reti Hub and Spoke, la creazione e il funzionamento di Tmd delocalizzati può essere favorita ulteriormente dall'utilizzo di strumenti digitali per la comunicazione, il coordinamento e la condivisione delle informazioni tra i diversi specialisti coinvolti (email, meeting online, accesso a database clinici, piattaforme web). Inoltre, l'uso delle nuove tecnologie può semplificare l'erogazione delle cure del Tmd tramite la telemedicina o il teleconsulto.

In conclusione, la gestione dell'amiloidosi ATTR richiede un cambiamento di paradigma che superi la semplice multidisciplinarietà per abbracciare un modello di cura realmente olistico e paziente-centrico. La strutturazione di Tmd coordinati, modulari e sostenibili rappresenta un elemento imprescindibile per rispondere alla complessità clinica e ai bisogni globali dei pazienti e delle loro famiglie.

Conclusioni

L'amiloidosi ATTR ha subìto negli ultimi anni un radicale mutamento di paradigma, passando da condizione rara e priva di opzioni terapeutiche a patologia progressiva, ma trattabile, grazie all'avvento di innovative terapie disease-modifying. Tuttavia, il pieno successo di questa rivoluzione farmacologica resta indissolubilmente legato alla capacità del sistema sanitario di garantire una diagnosi precoce, obiettivo che il progetto AMY-Way ha analizzato attraverso una prospettiva multidisciplinare e olistica.

Le evidenze raccolte sottolineano come il superamento dei ritardi diagnostici e della frammentarietà assistenziale richieda un intervento strutturato su più livelli. In primo luogo, risulta imprescindibile la standardizzazione delle reti regionali attraverso un modello Hub and Spoke formalmente riconosciuto. L'esperienza della Riac rappresenta un modello vir-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

tuoso da cui partire per definire Pdta uniformi, che riducano le disparità territoriali nell'accesso alle cure e agli strumenti di monitoraggio. In questo contesto, l'introduzione di figure come l'infermiere case manager e il potenziamento della telemedicina può fungere da catalizzatore per una gestione più efficiente e vicina al paziente.

Un secondo pilastro fondamentale è l'empowerment del territorio. La sensibilizzazione dei Mmg e degli specialisti territoriali sui cosiddetti red flag (come la sindrome del tunnel carpale bilaterale o l'ipertrofia ventricolare in presenza di referto Ecg normale) può consentire di intercettare la malattia nelle sue fasi iniziali. L'integrazione di strumenti tecnologici innovativi, come l'IA applicata all'ecocardiografia (progetto AMY-REVEALING) o l'utilizzo di biomarcatori sensibili come i NfL, il Sudoscan e la biopsia cutanea, deve diventare parte integrante degli algoritmi diagnostici moderni per supportare i clinici nel referral tempestivo ai centri esperti.

Dal punto di vista della sostenibilità, è necessario un cambiamento culturale che porti a considerare la gestione dell'amiloidosi ATTR non come un costo, ma come un investimento in salute. La diagnosi precoce, infatti, ha il potenziale di generare valore riducendo le ospedalizzazioni, limitando la progressione della disabilità e mitigando i costi indiretti che gravano sui caregiver e sulla produttività sociale. L'adozione di Kpi definiti con chiarezza permetterebbe di monitorare l'efficacia di tali investimenti in termini di esiti clinici e QoL.

Infine, la complessità multisistemica della malattia impone un passaggio definitivo verso un modello di cura olistico e paziente-centrico. Il Tmd non deve essere una semplice somma di specialisti, ma un nucleo coordinato che includa stabilmente figure chiave come il genetista e che sappia integrare la voce delle associazioni dei pazienti nella definizione dei percorsi di cura. Solo attraverso un approccio che consideri non solo i parametri clinici, ma anche i bisogni psicologici e sociali della persona affetta, sarà possibile migliorare realmente la vita dei pazienti.

In conclusione, il progetto AMY-Way è un tentativo di indicare con chiarezza il percorso per arrivare a una gestione dell'amiloidosi ATTR in Italia che sia "tempo-dipendente" e "competenza-dipendente". L'obiettivo finale, ambizioso ma necessario, rimane la creazione di un Piano nazionale dell'amiloidosi, capace di integrare reti, tecnologie e competenze per garantire a ogni paziente il diritto a una diagnosi tempestiva e a un trattamento ottimale.

Contributo degli autori: i primi due autori (LO e ML) hanno contribuito in eguale misura alla progettazione e stesura di questo lavoro. Gli ultimi due autori (GL e GS) ne condividono la senior authorship, in qualità di supervisori e revisori. Tutti gli autori si assumono la responsabilità dell'integrità del lavoro nel suo complesso e hanno approvato la presente versione per la pubblicazione.

Acknowledgement: il documento è consultabile gratuitamente sul sito della rivista grazie al supporto di AstraZeneca SpA.

Ringraziamenti: si ringrazia AstraZeneca per il supporto non condizionante fornito per la realizzazione di questo articolo. Si ringrazia fAMY Onlus (Associazione italiana amiloidosi familiare) nella persona di Giovanni D'Alessio per la partecipazione e il fattivo contributo all'iniziativa. Si ringrazia McCann Health Boot, nelle persone di Alessandro Campana e Laura Caresia, per il coordinamento scientifico e il supporto editoriale alla realizzazione del progetto. Si ringrazia Gianni Paoletta per il supporto di medical writing.

Bibliografia

1. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93: 668-78.
2. Kaku M, Berk JL. Neuropathy associated with systemic amyloidosis. Semin Neurol 2019; 39: 578-88.
3. Goland S, Volodarsky I, Fabricant Y, et al. Wild-type TTR amyloidosis among patients with unexplained heart failure and systolic LV dysfunction. PLoS One 2021; 16: e0254104.
4. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve 2024; 69: 273-87.
5. Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, et al. Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis 2025; 20: 29.
6. Fumagalli C, Longhi S, Aimo A, et al. Change in prevalence of ATTR variants in Italy: results from a national survey. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2025; 11: 1015-22.
7. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. Neurol Sci 2022; 43 (Suppl 2): 595-604.
8. Di Stefano V, Prinzi F, Luigetti M, et al. Machine learning for early diagnosis of ATTRv amyloidosis in non-endemic areas: a multicenter study from Italy. Brain Sci 2023; 13: 805.
9. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, et al. Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. J Am Coll Cardiol 2022; 80: 967-77.
10. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 2872-91.
11. Rozenbaum MH, Large S, Bhambri R, et al. Impact of delayed diagnosis and misdiagnosis for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): a targeted literature review. Cardiol Ther 2021; 10: 141-59.
12. Sinagra G, Emdin M, Merlo M, et al. Razionale e valore fondamentale della Rete Italiana integrata dell'Amiloidosi Cardiaca. G Ital Cardiol 2023; 24: 93-8.
13. Gustafson DH, Shukla RK, Delbecq A, et al. A comparative study of differences in subjective likelihood estimates made by individuals, interacting groups, Delphi groups, and nominal groups. Organ Behav Hum Perform 1973; 9: 280-91.
14. Gallego D, Bueno S. Exploring the application of the Delphi method as a forecasting tool in information systems and technologies research. Technol Anal Strateg Manag 2014; 26: 987-99.
15. Malapelle U, Angerilli V, Intini R, et al. Detecting BRAF mutations in colorectal cancer in clinical practice: an

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

Italian experts' position paper. Crit Rev Oncol Hematol 2025; 206: 104574.
16. Chimenti C, Porcari A, Cittar M, et al. Diagnosi e cura dell'amiloidosi cardiaca in Italia: risultati della survey della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC). G Ital Cardiol 2025; 26: 347-55.
17. Bocchino M, Agazio E, Censi F, Moretti C, Limongelli G, Silano M. Risultati di una indagine sulle esperienze di teleconsulto cardiologico in Italia e proposta di modelli organizzativi. Rapporti ISTISAN 25/16. Disponibile su: https://short.do/xjnnOT [ultimo accesso 24 settembre 2026].
18. Porcari A, Chimenti C, Merlo M, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per i pazienti con amiloidosi cardiaca – Documento di consenso SIC/ANMCO. A cura della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC). G Ital Cardiol 2024; 25: 900-20.
19. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2021; 42: 1554-68.
20. Serenelli M, Cimaglia P, Porcari A, et al. Analysis of calcium scores in severe aortic stenosis patients with and without cardiac amyloidosis: the CAUSATIVE study. JACC Cardiovasc Imaging 2026; 19: 439-41.
21. Merlo M, Pagura L, Porcari A, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. Eur J Heart Fail 2022; 24: 1377-86.
22. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013; 18: 157-62.
23. Pagura L, Porcari A, Cameli M, et al. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: a head-to-head comparison from the AC-TIVE study. Eur J Intern Med 2024; 122: 68-77.
24. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 128-39.
25. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 909-20.
26. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 31.
27. Adams D, Coelho T, Obici L, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. Neurology 2015; 85: 675-82.
28. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol 2016 Suppl 1 (Suppl 1): S14-26.
29. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Opin Neurol 2016; 29 Suppl 1 (Suppl 1): S3-S13.
30. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. Curr Opin Neurol 2016; 29 Suppl 1 (Suppl 1): S27-35.
31. Warendorf JK, van der Star GM, Dooijes D, Notermans NC, Vrancken AFJE. Red flags and adjusted suspicion index for distinguishing hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy from idiopathic axonal polyneuropathy. Neurol Sci 2023; 44: 3679-85.
32. Siemer JM, Grote-Levi L, Hänselmann A, et al. Polyneuropathy in hereditary and wildtype transthyretin amyloidosis, comparison of key clinical features and red flags. Sci Rep 2025; 15: 35028.
33. Vittrant B, Ayoub H, Brunswick P. From Sudoscan to bedside: theory, modalities, and application of electrochemical skin conductance in medical diagnostics. Front Neuroanat 2024; 18: 1454095.
34. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Clin Neurophysiol 2016; 127: 2222-7.
35. Lefaucheur JP, Zouari HG, Gorram F, Nordine T, Damy T, Planté-Bordeneuve V. The value of electrochemical skin conductance measurement using Sudoscan® in the assessment of patients with familial amyloid polyneuropathy. Clin Neurophysiol 2018; 129: 1565-9.
36. Luigetti M, Bisogni G, Romano A, et al. Sudoscan in the evaluation and follow-up of patients and carriers with TTR mutations: experience from an Italian Centre. Amyloid 2018; 25: 242-6.
37. Romano A, Guglielmino V, Vitali F, et al. Sudoscan in ATTRv amyloidosis: a potential marker of disease progression? Neurol Ther 2025; 14: 787-800.
38. Leonardi L, Costanzo R, Forcina F, et al. Quantitative sensory testing and skin biopsy findings in late-onset ATTRv presymptomatic carriers: relationships with predicted time of disease onset (PADO). J Peripher Nerv Syst 2023; 28: 390-7.
39. Leonardi L, Galosi E, Vanoli F, et al. Skin biopsy and quantitative sensory assessment in an Italian cohort of ATTRv patients with polyneuropathy and asymptomatic carriers: possible evidence of early non-length dependent denervation. Neurol Sci 2022; 43: 1359-64.
40. O'Donnell LF, Zhang V, Carganillo R, et al. Akin biopsy as a diagnostic tool for ATTRv amyloid neuropathy in the UK. J Peripher Nerv Syst 2025; 30: e70042.
41. Luigetti M, Di Paolantonio A, Guglielmino V, et al. Neurofilament light chain as a disease severity biomarker in ATTRv: data from a single-centre experience. Neurol Sci 2022; 43: 2845-8.
42. Tajiri M, Sato M, Kodaira M, et al. Neurofilament light chain as a biomarker for hereditary ATTR amyloidosis - correlation between neurofilament light chain and nerve conduction study. Amyloid 2024; 31: 326-33.
43. Russo M, De Luca M, Gentile L, et al. NfL as a biomarker in ATTRv amyloidosis: potential and limitations. Neurol Sci 2025; 46: 3263-9.
44. González-Moreno J, Gragera-Martínez Á, Rodríguez A, et al. Biomarkers of axonal damage to favor early diagnosis in variant transthyretin amyloidosis (A-ATTRv). Sci Rep 2024; 14: 581.
45. Romano A, Primiano G, Antonini G, et al. Serum neurofilament light chain: a promising early diagnostic biomarker for hereditary transthyretin amyloidosis? Eur J Neurol 2024; 31: e16070.
46. Gonzalez-Lopez E, Escobar-Lopez L, Obici L, et al. Prognosis of transthyretin cardiac amyloidosis without heart failure symptoms. JACC CardioOncol 2022; 4: 442-54.
47. Porcari A, Razvi Y, Cappelli F, et al. Clinical phenotype and prognosis of asymptomatic patients with transthyretin cardiac amyloid infiltration. JAMA Cardiol 2025; 10: 437-45.
48. Magliano L, Obici L, Sforzini C, et al. Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy. Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 163.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:41:51

49. Aimo A, Rapezzi C, Perfetto F, et al. Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. Eur J Clin Invest 2021; 51: e13598.
50. Eldhagen P, Lehtonen J, Gude E, et al. Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. ESC Heart Fail 2023; 10: 1871-82.
51. Acaster S, Lo SH, Nestler-Parr S. A survey exploring caregiver burden and health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2023; 18: 17.
52. Kharoubi M, Bézard M, Broussier A, et al. Amylo-AFFECT-QOL, a self-reported questionnaire to assess health-related quality of life and to determine the prognosis in cardiac amyloidosis. Front Cardiovasc Med 2023; 10: 1124660.
53. Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026. Disponibile su: https://short.do/rubw1A [ultimo accesso 24 settembre 2026].
54. Balestrini S, Guerrini R, Sisodiya SM. Rare and complex epilepsies from childhood to adulthood: requirements for separate management or scope for a lifespan holistic approach? Curr Neurol Neurosci Rep 2021; 21: 65.
55. Oliveira A, Fabbri G, Gille T, et al. Holistic management of patients with progressive pulmonary fibrosis. Breathe 2023; 19: 230101.
56. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Bendstrup E, et al. The need for a holistic approach for SSc-ILD - achievements and ambiguity in a devastating disease. Respir Res 2020; 21: 197.
57. Obici L, Callaghan R, Ablett J, et al. Consensus recommendations on holistic care in hereditary ATTR amyloidosis: an international Delphi survey of patient advocates and multidisciplinary healthcare professionals. BMJ Open 2023; 13: e073130.
58. Sanchorawala V, Wechalekar A, Mollee P, et al. A collaborative approach to amyloidosis and a multidisciplinary care framework - position statement from the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2025; 32: 303-8.

Indirizzo per la corrispondenza:
Laura Obici
Fondazione Irccs Policlinico San Matteo
Viale Camillo Golgi 19
27100 Pavia
E-mail: l.obici@smatteo.pv.it