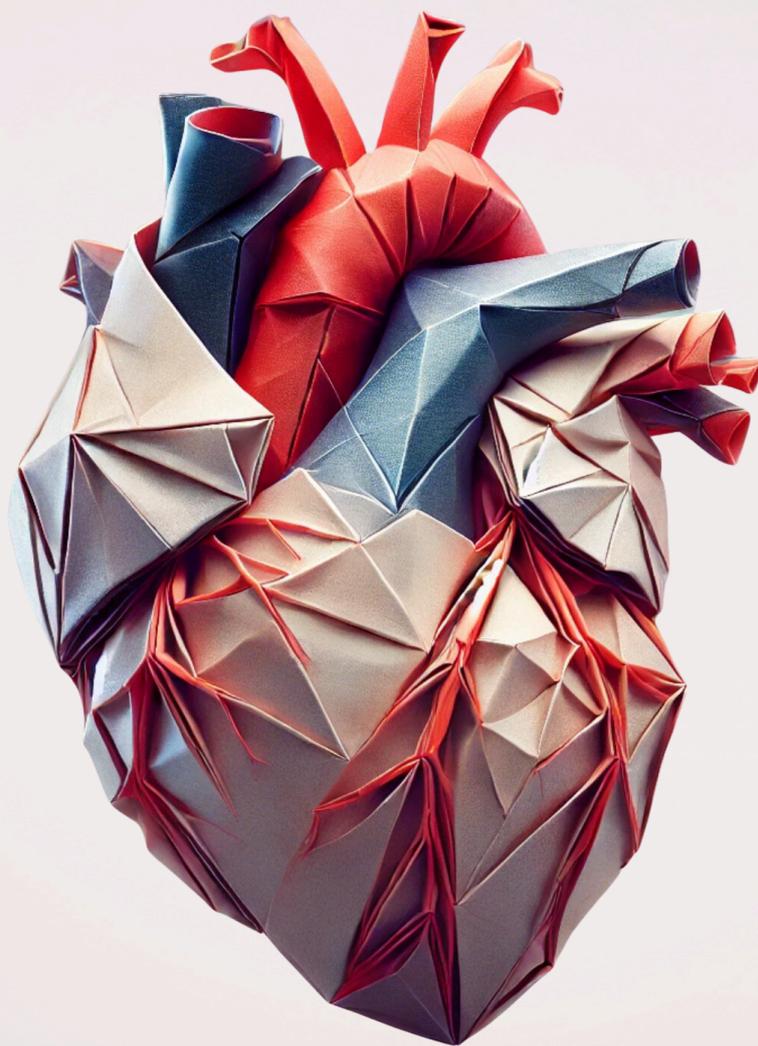


Amiloidosi cardiaca

Dalle necessità dei pazienti
alle nuove frontiere della ricerca



CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Prof. Giuseppe Limongelli

Direttore del Centro Coordinamento Malattie Rare Regione Campania

Prof. Francesco Cappelli

*Referente del Centro per lo Studio e la Cura dell'Amiloidosi
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze*

Prof. Cristina Chimenti

*Referente del Centro di riferimento per Amiloidosi cardiaca TTR del Policlinico Umberto I,
responsabile del Centro Cardiomiopatie e Malattie rare del Cuore, e Professore associato di
Cardiologia Università La Sapienza di Roma*

Prof. Alberto Cipriani

Referente del Centro di riferimento per le Amiloidosi Cardiache dell'AOU Padova

con il contributo non condizionante

produzione e segreteria organizzativa



Esperia Advocacy⁺

Indice

Introduzione	1
01. L'importanza della diagnosi precoce nell'amiloidosi cardiaca	5
1.1 – L'essenza della diagnosi precoce e il ruolo dello screening	5
1.2 – La funzione del medico di medicina generale nella diagnosi precoce	6
1.3 – Gli strumenti diagnostici avanzati	7
1.4 – Le “red flags” come guida diagnostica	8
1.5 – La gestione multidisciplinare: un approccio integrato	8
1.6 – Dallo screening alla presa in carico del paziente	9
02. Presa in carico dei pazienti e Piani Terapeutici	10
2.1 – Il percorso di presa in carico: dalla diagnosi al follow-up	10
2.2 – La gestione multidisciplinare del paziente nei centri di riferimento	12
2.3 – Il ruolo del PDTA nazionale e le disomogeneità regionali	15
2.4 – Un PDTA Nazionale come soluzione strategica	15
2.5 – La rimborsabilità e l'Introduzione di un codice unico per l'Amiloidosi Cardiaca	19
03. Centri di riferimento e necessità di una rete integrata	21
3.1 – Il ruolo strategico dei Centri di riferimento nella Gestione dell'AC	21
3.2 – Struttura della rete italiana dell'AC	22
3.3 – Verso una rete integrata: prospettive future e modelli da implementare	25
Conclusioni	26
Referenze bibliografiche	27

Introduzione

Le malattie rare costituiscono un ambito di grande complessità per la sanità pubblica. Attualmente, si stima che esistano oltre 6.000 patologie rare, che coinvolgono complessivamente circa il 6-8% della popolazione a livello globale. Nonostante la loro eterogeneità, queste malattie condividono caratteristiche comuni, quali la bassa prevalenza e le difficoltà diagnostiche e terapeutiche. Tra queste, **l'amiloidosi rappresenta un gruppo di circa 30 patologie rare multisistemiche - ereditarie o acquisite - caratterizzate dall'accumulo anomalo di sostanza amiloide**, un materiale proteico insolubile che si deposita nei tessuti e negli organi, compromettendone progressivamente la funzionalità. Le cause di questo processo sono legate al misfolding proteico, che porta alla formazione di fibrille amiloidi. Tali patologie possono avere origini ereditarie o acquisite, e sono associate a significative implicazioni cliniche e sociali.

L'amiloidosi cardiaca è una delle manifestazioni più gravi di questo gruppo di malattie, in cui il cuore diventa il principale organo bersaglio dell'accumulo di fibrille amiloidi. Il deposito di amiloide nel miocardio provoca un ispessimento e una rigidità progressivi delle pareti ventricolari, compromettendo sia la funzione contrattile che il rilassamento ventricolare. Questo determina un quadro clinico di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, spesso accompagnato da aritmie e anomalie della conduzione elettrica. **Senza trattamento, la prognosi per i pazienti con amiloidosi cardiaca è estremamente sfavorevole: i pazienti con amiloidosi da transtiretina (ATTR) hanno una sopravvivenza media di 3-5 anni, mentre per quelli con amiloidosi cardiaca da catene leggere (AL) la sopravvivenza scende a circa un anno.** L'impatto della malattia sulla qualità della vita è significativo, poiché i pazienti possono affrontare una progressiva perdita di autonomia, limitazioni funzionali severe e sintomi debilitanti. Questi fattori sottolineano l'urgenza di diagnosi tempestive, essenziali per avviare trattamenti efficaci e migliorare sia la sopravvivenza che le prospettive cliniche complessive. Manifestazioni extracardiache possono includere neuropatie periferiche, sindrome del tunnel carpale bilaterale, stenosi lombare e, meno frequentemente, coinvolgimento del tratto gastrointestinale e degli occhi. Questi segni sistemici, se adeguatamente identificati, possono rappresentare campanelli d'allarme utili per una diagnosi precoce. Le manifestazioni cliniche, però, non si limitano al

cuore, ma includono il coinvolgimento di altri organi come i reni, il fegato e il sistema nervoso periferico, rendendo la diagnosi una sfida per i clinici.

La patologia comprende due principali forme eziologiche: l'**amiloidosi cardiaca da catene leggere (AL)** e l'**amiloidosi da transtiretina (ATTR)**. La prima è causata da una produzione anomala di frammenti di immunoglobuline (catene leggere) da parte delle plasmacellule. Questi frammenti si aggregano in fibrille amiloidi, che si depositano nei tessuti, inclusi il cuore e i reni. È una forma sistemica non ereditaria, con un'incidenza stimata di 7-10 casi per milione di abitanti all'anno. La prognosi, in assenza di trattamento, è severa, con una sopravvivenza media di circa un anno. Inoltre, l'età media alla diagnosi è di 61 anni. L'ATTR, invece, deriva dalla deposizione di fibrille derivanti dalla transtiretina, una proteina prodotta dal fegato, che trasporta la vitamina A e gli ormoni tiroidei. Si distingue in due sottotipi: l'ATTR *wild-type* (ATTRwt) e l'ATTR ereditaria (ATTRv). L'ATTRwt, una forma acquisita, è spesso identificata in pazienti anziani, in particolare uomini sopra i 65 anni. La prevalenza stimata in Italia è di circa 90 casi per milione di abitanti, sebbene si ritenga che questi numeri siano sottostimati a causa della difficoltà diagnostica. L'ATTR ereditaria (ATTRv), invece, è trasmessa con modalità autosomica dominante, con un rischio del 50% di trasmissione genetica ai figli. Nonostante la natura ereditaria, in Italia non sono state individuate aree geografiche specificamente endemiche per questa variante, al contrario di altre regioni del mondo in cui alcune mutazioni risultano più concentrate.

La diagnosi di amiloidosi cardiaca richiede un approccio multidisciplinare e si basa su una combinazione di metodiche avanzate. La scintigrafia ossea con traccianti specifici, come il technetium-99m (99mTc) and 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD), consente di identificare i depositi di amiloide ATTR con alta sensibilità e specificità. La risonanza magnetica cardiaca (CMR) è utile per valutare il grado di ispessimento ventricolare e rilevare il caratteristico enhancement tardivo legato ai depositi di amiloide. I test genetici rappresentano uno strumento imprescindibile per confermare la presenza di varianti della transtiretina nei casi sospetti di ATTRv, mentre la biopsia tissutale rimane il *gold standard* per la diagnosi definitiva. Inoltre, l'identificazione di componenti monoclonali attraverso marcatori sierici, come elettroforesi sierica o urinaria e test per catene leggere libere, è indispensabile per distinguere l'AL dall'ATTR.

Un elemento chiave per migliorare la diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca è rappresentato dalle cosiddette "**red flags**", indicatori clinici, strumentali e laboratoristici che,

se correttamente interpretati, possono indirizzare il sospetto diagnostico. Dal punto di vista clinico, segnali suggestivi comprendono la presenza di una storia familiare di amiloidosi, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, stenosi valvolare aortica, o un quadro di cardiomiopatia ipertrofica e ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata da cause note, come ipertensione arteriosa. Inoltre, condizioni come l'ipotensione o la necessità di ridurre i farmaci antipertensivi, così come episodi precoci di fibrillazione atriale, costituiscono campanelli d'allarme rilevanti. Le indagini elettrocardiografiche (ECG) possono rivelare anomalie caratteristiche, tra cui *pattern* di pseudonecrosi nelle derivazioni anteriori o inferiori, disturbi di conduzione atrioventricolare, e una riduzione dei voltaggi QRS sproporzionata rispetto all'ispessimento ventricolare evidenziato all'ecocardiografia. A livello ecocardiografico, segni distintivi comprendono un incremento dello spessore parietale biventricolare, *granular sparkling* del miocardio, ispessimento del setto interatriale e delle cuspidi valvolari, oltre a versamento pericardico. Un'analisi dettagliata dello *strain* longitudinale può rivelare il caratteristico *pattern* di *relative apical sparing*, mentre la valutazione della funzione diastolica può evidenziare una disfunzione di secondo o terzo grado e una riduzione diffusa della velocità miocardica al TDI (velocità Doppler tissutale) sotto i 5 cm/s.

Le indagini di laboratorio giocano un ruolo cruciale, soprattutto nella distinzione tra AL e ATTR. L'elevazione persistente di troponina e peptidi natriuretici può indicare un coinvolgimento cardiaco, mentre la presenza di una componente monoclonale sierica o urinaria, e il riscontro di uno sbilanciamento nel rapporto delle catene leggere *kappa/lambda*, rappresentano elementi altamente suggestivi per l'amiloidosi AL. In parallelo, la CMR fornisce dettagli fondamentali per il riconoscimento della malattia. Il *late gadolinium enhancement* diffuso, soprattutto a livello subendocardico o transmurale, un marcato incremento del T1 nativo miocardico e l'espansione del volume extracellulare sono tipici nei pazienti con amiloidosi. Inoltre, la difficoltà nel trovare il tempo di annullamento del miocardio durante il washout del contrasto rappresenta un ulteriore indizio diagnostico.

Oltre al cuore, l'amiloidosi può manifestare coinvolgimenti extracardiaci che fungono da preziosi segnali precoci. Sintomi come neuropatie sensitive-motorie, sindrome del tunnel carpale (specialmente bilaterale), stenosi del canale vertebrale lombare, rottura atraumatica della cuffia dei rotatori o della porzione distale del tendine del bicipite, e macroglossia sono altamente suggestivi. Anche la porpora periorbitaria, l'insufficienza renale, il dimagrimento

marcato e la disfunzione erettile possono accompagnare il quadro clinico, completando il profilo multisistemico della malattia. Questi elementi, se riconosciuti e integrati tempestivamente nella pratica clinica, possono accelerare significativamente il percorso diagnostico, ottimizzando l'identificazione precoce della patologia e migliorando le prospettive terapeutiche.

Affrontare le sfide complesse poste dall'amiloidosi cardiaca richiede un approccio organico, multidimensionale e scientificamente fondato, articolato su cinque pilastri fondamentali: la diagnosi precoce, l'organizzazione della presa in carico, la condivisione dei dati e dei criteri per la rimborsabilità regionale e, infine, il rafforzamento di una rete nazionale di centri di riferimento altamente specializzati. La diagnosi tempestiva non costituisce soltanto uno strumento per identificare precocemente la malattia, ma rappresenta il fondamento per avviare interventi terapeutici mirati, capaci di rallentare la progressione del quadro clinico e migliorare significativamente la qualità e l'aspettativa di vita del paziente. **Ad oggi, l'Italia non dispone di un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) unificato e armonizzato a livello nazionale per l'amiloidosi cardiaca.** La gestione della patologia è demandata ai contesti regionali, generando una frammentazione che si riflette nell'eterogeneità dei percorsi diagnostico-terapeutici e nell'accesso ai trattamenti. Tuttavia, alcune Regioni si distinguono per l'implementazione di modelli virtuosi. I centri di riferimento rappresentano un cardine irrinunciabile nella gestione di questa complessa patologia. Questi centri si distinguono non solo per l'eccellenza diagnostica e terapeutica, ma anche per il ruolo cruciale che svolgono nella ricerca scientifica e nella formazione specialistica. Essi fungono da *hub* strategici, garantendo l'accesso ai trattamenti più innovativi, come i farmaci *disease-modifying*, e rappresentano un modello organizzativo da estendere attraverso una rete nazionale coordinata e integrata. Una simile rete non solo promuoverebbe equità nell'accesso alle cure, ma contribuirebbe anche a ottimizzare le risorse e a migliorare la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria.

Questi cinque assi portanti costituiscono il fulcro del presente documento, che si pone l'obiettivo di delineare raccomandazioni concrete e scientificamente validate per trasformare la gestione dell'amiloidosi cardiaca, uniformando i percorsi diagnostici e terapeutici, potenziando l'assistenza e garantendo interventi tempestivi e mirati.

01. L'importanza della diagnosi precoce nell'amiloidosi cardiaca

1.1 – L'essenza della diagnosi precoce e il ruolo dello screening

La diagnosi precoce rappresenta una delle sfide più complesse e al contempo strategiche nella gestione dell'amiloidosi cardiaca. Data la natura insidiosa e multisistemica della patologia, il riconoscimento tempestivo dei primi segnali è necessario per migliorare la prognosi dei pazienti e ottimizzare gli interventi terapeutici. **Questa patologia, spesso sottovalutata nelle sue fasi iniziali, presenta una serie di manifestazioni cliniche che possono sovrapporsi ad altre condizioni cardiovascolari o sistemiche, ritardando così un trattamento mirato.** L'ATTR *wild-type* (ATTRwt), forma acquisita spesso diagnosticata in pazienti oltre i 65 anni, è stimata in circa 90 soggetti per milione di abitanti, mentre l'amiloidosi AL e l'ATTR ereditaria (ATTRv), forme decisamente più rare, si attestano tra i 7 e i 10 casi per milione. Questi dati sottolineano l'importanza di implementare strategie di screening e formazione per i medici di medicina generale (MMG), che spesso rappresentano il primo punto di contatto del paziente con il sistema sanitario.

Lo screening costituisce uno strumento essenziale per superare i ritardi diagnostici, che rappresentano una delle principali criticità nella gestione dell'amiloidosi cardiaca. Grazie all'utilizzo di metodiche mirate, come la valutazione elettrocardiografica e i dosaggi sierici di marcatori specifici, è possibile identificare anomalie suggestive della presenza di amiloidosi già nelle fasi iniziali della malattia. I MMG, in particolare, svolgono un ruolo determinante nel riconoscere i segnali precoci e indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento altamente specializzati. Tuttavia, uno degli aspetti cruciali per migliorare l'identificazione precoce della patologia è l'aumento della consapevolezza tra i clinici, i medici di medicina generale e gli specialisti. L'esperienza sul campo ha dimostrato che una maggiore diffusione delle conoscenze sull'amiloidosi cardiaca porta a un incremento significativo delle diagnosi e a una più efficace presa in carico dei pazienti. Il rafforzamento di iniziative di sensibilizzazione attraverso programmi di formazione dedicati, eventi scientifici e incontri con i MMG ha infatti contribuito, in diverse realtà regionali, a un aumento del numero di pazienti diagnosticati, evidenziando il legame diretto tra *awareness* e *referral* verso i centri specializzati.

Le **strategie di formazione**, rivolte specificamente ai medici di medicina generale, includono corsi di aggiornamento focalizzati sull'identificazione dei segni clinici precoci, come la presenza di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata o sindromi sistemiche quali la sindrome del tunnel carpale bilaterale. Per fare in modo che aumenti la consapevolezza sulla patologia, è necessario che la formazione sia diretta che continua, e che permetta ai medici di medicina generale di essere costantemente sottoposti a stimoli nel ricercare quelle che possono essere le *red flags*. Inoltre, è fondamentale il coinvolgimento del MMG nel monitoraggio del *follow-up* terapeutico, un'attività che richiede competenze specifiche e una stretta collaborazione con gli specialisti di riferimento. Parallelamente, la promozione della *disease awareness* deve estendersi anche ai cardiologi non specializzati e agli specialisti di altre discipline, come neurologi, ematologi e internisti, che spesso rappresentano il primo contatto del paziente con il sistema sanitario. La creazione di reti di collaborazione tra i centri di riferimento e le strutture periferiche è essenziale per garantire una maggiore capillarità dell'informazione e per ottimizzare il percorso diagnostico.

1.2 – La funzione del medico di medicina generale nella diagnosi precoce

Il **medico di medicina generale (MMG)** rappresenta il primo interlocutore nel percorso diagnostico del paziente con amiloidosi cardiaca. La sua posizione privilegiata come osservatore diretto della storia clinica del paziente e della sua famiglia lo rende una figura centrale nella rilevazione precoce dei segni sospetti. Per questo motivo, il MMG deve essere adeguatamente formato a cadenza periodica per riconoscere i sintomi precoci, anche quando questi appaiono sfumati o attribuibili ad altre condizioni più comuni. La formazione del MMG deve includere corsi specifici, e diretti, che lo rendano consapevole delle peculiarità cliniche dell'amiloidosi, con un focus particolare sulle “*red flags*” cardiache ed extracardiache, già evidenziate nell'*Introduzione*. Inoltre, l'adozione di materiali didattici e di strumenti pratici per la diagnosi differenziale può facilitare il riconoscimento di patologie rare come l'amiloidosi.

L'esperienza maturata in alcuni contesti regionali ha dimostrato che il coinvolgimento attivo dei MMG attraverso iniziative di *disease awareness* porta a un aumento significativo del *referral* verso i centri specializzati. La creazione di percorsi formativi dedicati, l'organizzazione di eventi informativi e la possibilità di accesso a consulenze telematiche con

specialisti di riferimento rappresentano strategie efficaci per migliorare il riconoscimento precoce della malattia e indirizzare tempestivamente i pazienti verso un iter diagnostico appropriato. Un modello particolarmente efficace in questo ambito è il cosiddetto approccio **“train the trainers”**, che prevede la formazione continua di figure di riferimento all’interno degli ospedali periferici e delle strutture territoriali. Questi professionisti, adeguatamente formati e periodicamente aggiornati, diventano poi punti di riferimento per la diffusione delle conoscenze e l’ottimizzazione del percorso diagnostico dei pazienti. In questo modo, si favorisce una maggiore capillarità dell’informazione, consentendo ai MMG di riconoscere precocemente i segni clinici sospetti e migliorare il flusso di invio ai centri di riferimento.

Oltre al ruolo diagnostico, il MMG svolge una funzione essenziale nel **follow-up del paziente**, collaborando con i centri di riferimento per monitorare l’efficacia delle terapie e gestire le eventuali complicanze croniche. Questo rapporto costante consente di garantire una presa in carico globale del paziente, integrando le indicazioni degli specialisti nel contesto della cura quotidiana. L’**alleanza medico-paziente** è un altro elemento fondamentale. La relazione di fiducia instaurata tra il MMG e il paziente favorisce il riconoscimento tempestivo di sintomi misconosciuti e la continuità del percorso assistenziale, riducendo il rischio di diagnosi tardive. Per massimizzare l’efficacia della rete di presa in carico, è necessario che i MMG siano supportati da strumenti strutturati di interazione con i centri specialistici, come piattaforme di telemedicina e percorsi di consulenza a distanza. Inoltre, la definizione di protocolli condivisi per il sospetto diagnostico e l’integrazione dei MMG in una rete di riferimento strutturata rappresentano un passo essenziale per superare le attuali disomogeneità territoriali e garantire equità nell’accesso alla diagnosi precoce.

1.3 – Gli strumenti diagnostici avanzati

La **diagnosi precoce e accurata dell’amiloidosi cardiaca si basa su un’integrazione di metodiche diagnostiche avanzate, capaci di rilevare la presenza di depositi amiloidi e di caratterizzarne l’eziologia**. Tra gli strumenti più utilizzati, la **scintigrafia ossea con traccianti specifici**, come il ^{99m}Tc -DPD, svolge un ruolo di primaria importanza. Questa metodica non invasiva permette di identificare con alta sensibilità e specificità i depositi di transtiretina, rendendola essenziale nel sospetto di ATTR. Al tempo stesso, è necessario integrare i risultati con altre indagini per una diagnosi completa. La **risonanza magnetica cardiaca (CMR)** rappresenta un altro strumento diagnostico fondamentale. Questa

tecnologia non solo consente di rilevare ispessimenti ventricolari e alterazioni come il *late gadolinium enhancement*, ma fornisce anche dettagli importanti sull'espansione del volume extracellulare e sul *pattern* di *apical sparing*, caratteristico delle forme amiloidotiche. Per confermare la diagnosi e distinguere tra le diverse forme di amiloidosi, la **biopsia tissutale** rimane il *gold standard*. Attraverso la colorazione con rosso Congo e tecniche di spettroscopia avanzata, è possibile identificare la presenza di fibrille amiloidi e determinarne la composizione. In questo contesto, strumenti diagnostici di ultima generazione, come l'immuno-elettromicroscopia e l'analisi proteomica mediante spettrometria di massa, assumono un ruolo centrale nella caratterizzazione della tipizzazione amiloidotica, rappresentando il gold standard nei PDTA della Rete Italiana Amiloidosi Cardiaca (RIAC). Nei casi sospetti di ATTR ereditaria, i **test genetici** sono indispensabili per individuare le mutazioni della transtiretina e valutare il rischio familiare. Parallelamente, la distinzione tra ATTR e AL richiede l'analisi dei **marcatori sierici**, come l'elettroforesi delle proteine e la valutazione delle catene leggere libere. Questi strumenti diagnostici, utilizzati in maniera combinata, permettono non solo di accertare la presenza di amiloidosi, ma anche di indirizzare il paziente verso terapie specifiche, ottimizzando così il trattamento e migliorandone la prognosi.

1.4 – Le “red flags” come guida diagnostica

L'introduzione del **concetto di “red flags”** ha rivoluzionato l'approccio clinico all'amiloidosi cardiaca, fornendo agli specialisti e ai MMG una serie di indicatori chiave per il sospetto diagnostico. Questi includono manifestazioni cliniche come lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, la fibrillazione atriale precoce, la sindrome del tunnel carpale bilaterale e la stenosi aortica a basso flusso. Tali segnali, se riconosciuti tempestivamente, possono accelerare l'avvio di un iter diagnostico completo e ottimizzare gli esiti terapeutici. L'utilizzo di “red flags” è particolarmente efficace in contesti multidisciplinari, dove la collaborazione tra cardiologi, neurologi, ematologi e medici di medicina nucleare consente di integrare i dati clinici e strumentali per una diagnosi precisa.

1.5 – La gestione multidisciplinare: un approccio integrato

La complessità dell'amiloidosi cardiaca impone un approccio multidisciplinare che coinvolga un ampio spettro di specialisti. Un'organizzazione strutturata della gestione multidisciplinare è essenziale per garantire una presa in carico efficace del paziente – tale

aspetto verrà approfondito in particolare nel *Capitolo 02* dove sono elencate nel particolare le figure professionali necessarie all'interno di un centro di riferimento per l'amiloidosi cardiaca. Per una prima panoramica, si può notare come lo specialista **cardiologo** giochi un ruolo centrale, monitorando la progressione della malattia e adattando le terapie farmacologiche. Il **neurologo** è cruciale per la diagnosi e il trattamento delle neuropatie periferiche e autonome, spesso associate all'amiloidosi. L'**ematologo**, invece, gestisce i pazienti con amiloidosi AL, concentrandosi sulle terapie mirate contro il clone plasmacellulare. Altre figure fondamentali includono il **radiologo** e il **medico nucleare**, responsabili delle indagini strumentali, e il genetista, che svolge un ruolo chiave nella consulenza familiare e nella stratificazione del rischio ereditario. Non meno importante è il contributo del **gastroenterologo**, essenziale per la gestione dei sintomi gastrointestinali. Un aspetto spesso trascurato, ma di grande importanza, è il **supporto psicologico**, oltre al ruolo del **fisioterapista**, che supporta il paziente nella riabilitazione motoria. Lo psicologo aiuta il paziente ad affrontare l'impatto emotivo della diagnosi e a sviluppare strategie di adattamento alla nuova realtà. Inoltre, la presenza di un **oculista** può risultare rilevante per la gestione delle alterazioni oculari, talvolta riscontrate in queste patologie. Infine, il ruolo delle **associazioni pazienti** e delle **reti di supporto** non deve essere sottovalutato: queste realtà offrono informazioni preziose, favoriscono l'accesso ai centri di riferimento e promuovono una maggiore consapevolezza sulla malattia.

1.6 – Dallo screening alla presa in carico del paziente

La diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca non può essere considerata un processo isolato, ma il primo e fondamentale passo di un percorso complesso che prosegue con una presa in carico multidisciplinare e altamente personalizzata. Questa transizione richiede l'organizzazione di percorsi assistenziali che garantiscano una continuità nella gestione della patologia, dal momento della diagnosi alla pianificazione delle terapie e del *follow-up*. Nei capitoli successivi, verranno affrontati i modelli organizzativi per la presa in carico dei pazienti e l'importanza dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA), fondamentali per uniformare la qualità delle cure su tutto il territorio nazionale. Sarà inoltre esplorato il ruolo dei centri di riferimento, strutture cardine per garantire eccellenza nella diagnosi, nell'accesso alle terapie e nella ricerca clinica, promuovendo un approccio sistematico e coordinato per affrontare le complessità della malattia.

02. Presa in carico dei pazienti e Piani Terapeutici

2.1 – Il percorso di presa in carico: dalla diagnosi al *follow-up*

L'amiloidosi cardiaca è una patologia che richiede un percorso di presa in carico strutturato e multidisciplinare, in grado di garantire una gestione efficace dal momento del sospetto diagnostico fino alla terapia e al *follow-up* a lungo termine. La complessità della malattia, la sua natura multisistemica e la rapida progressione clinica rendono essenziale un modello di cura che assicuri una diagnosi tempestiva, un trattamento mirato e una sorveglianza clinica continua. Tuttavia, una delle principali criticità nel percorso multispecialistico di presa in carico è rappresentata dall'approccio clinico nei confronti dei pazienti più anziani. L'*ageismo*, inteso come discriminazione basata sull'età, può influenzare l'accesso ai trattamenti, con il rischio che pazienti sopra una certa soglia anagrafica vengano esclusi da test diagnostici avanzati o dall'accesso ai farmaci *disease-modifying*. L'esclusione dei pazienti anziani dai trattamenti rappresenta una problematica particolarmente grave nell'amiloidosi da transtiretina *wild-type* (ATTRwt), la cui prevalenza aumenta con l'età. Attualmente, il 50% dei pazienti con ATTRwt diagnosticati ha più di 80 anni; pertanto, limitare l'accesso ai trattamenti per questi soggetti significherebbe penalizzare una parte significativa della popolazione affetta dalla malattia.

Il **medico di medicina generale (MMG)** rappresenta il primo interlocutore nel percorso di presa in carico del paziente con amiloidosi cardiaca, svolgendo un ruolo essenziale nell'intercettare i primi segnali clinici della malattia e attivare il percorso diagnostico appropriato. Come già delineato nelle sezioni precedenti, il MMG costituisce il primo punto di contatto con il sistema sanitario e ha la responsabilità di riconoscere i casi sospetti, indirizzandoli tempestivamente ai centri di riferimento specializzati. Questo passaggio serve per evitare ritardi diagnostici e garantire un rapido accesso alle cure più adeguate, migliorando la prognosi e la gestione complessiva della patologia.

Il percorso di presa in carico si articola in tre fasi. Una volta identificato un sospetto diagnostico, il paziente viene sottoposto a una valutazione preliminare che include **esami strumentali di primo livello**, come elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e analisi dei biomarcatori sierici (NT-proBNP, troponina). L'alterazione di questi parametri può indicare la necessità di un **approfondimento specialistico** presso un centro di riferimento per

le malattie rare, dove vengono eseguiti esami avanzati, come scintigrafia ossea con traccianti specifici, risonanza magnetica cardiaca e test genetici nei casi di sospetta ATTR ereditaria e lo screening biochimico per la forma AL. Va ricordato che la biopsia con identificazione del sottotipo di amiloide rappresenta il gold standard nella diagnosi di amiloidosi AL e che il protocollo basato su scintigrafia e catene leggere identifica l'80% dei pazienti con ATTR; tuttavia, un 20% dei casi con dati non univoci deve comunque essere sottoposto a biopsia. Una volta completata la fase diagnostica, si procede con la **definizione del piano terapeutico**, che può includere farmaci *disease-modifying* specifici per l'eziologia della malattia, trattamenti sintomatici e un programma di *follow-up* a lungo termine.

È fondamentale che le scelte terapeutiche siano guidate non solo dall'aspettativa di vita, ma anche dagli *endpoint* corretti: nei pazienti anziani, gli obiettivi primari del trattamento sono il mantenimento della qualità di vita, dell'autonomia e della funzionalità. La capacità di ridurre il declino funzionale e la dipendenza dal *caregiver* deve essere considerata un parametro clinico rilevante, da affiancare ai tradizionali indicatori di efficacia terapeutica. Per questo motivo, il criterio dell'età anagrafica non dovrebbe essere utilizzato per limitare l'accesso ai trattamenti. È necessario un cambiamento culturale nell'approccio alla malattia, garantendo ai pazienti anziani una valutazione individualizzata e basata sulla loro effettiva condizione clinica piuttosto che su rigidi parametri numerici. In questa fase, il coordinamento tra il centro di riferimento e il MMG è essenziale per garantire una gestione continuativa del paziente, monitorando la progressione della patologia e l'efficacia delle terapie.

Attualmente, il piano terapeutico prevede una prescrizione trimestrale del farmaco, che non implica una rivalutazione clinica del paziente, che invece viene effettuata ogni sei mesi. In quest'ultimo caso, è invece necessaria una rivalutazione completa del paziente, comprensiva delle scale di valutazione standardizzate e di un approfondimento clinico finalizzato a determinare l'effettiva efficacia del trattamento e la necessità di proseguirlo. Sarebbe pertanto auspicabile che tale rivalutazione possa essere organizzata ogni dodici mesi, garantendo così una gestione più efficiente del percorso assistenziale e riducendo il carico amministrativo sui professionisti sanitari.

2.2 – La gestione multidisciplinare del paziente nei centri di riferimento

L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e il rischio di progressione impongono l'attivazione di un percorso di presa in carico strutturato, coordinato dai centri di riferimento. Per raggiungere un'organizzazione sanitaria più omogenea ed efficiente è necessario colmare l'assenza di un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) nazionale, sotto il riconoscimento scientifico dal Ministero della Salute, e le difformità regionali nei modelli assistenziali, che creano significative disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti.

Oggi, la presa in carico dei pazienti con amiloidosi cardiaca avviene attraverso una rete di centri altamente specializzati, distribuiti a livello regionale e macro-regionale, verso cui il paziente viene indirizzato per un inquadramento diagnostico e terapeutico ottimale. Questi centri rappresentano il fulcro della gestione della patologia, garantendo un approccio multidisciplinare e l'accesso alle terapie più avanzate. **In questo contesto, si ritiene fondamentale il riconoscimento istituzionale dei centri di riferimento per l'amiloidosi cardiaca, affinché il loro ruolo venga formalizzato e adeguatamente valorizzato all'interno del servizio sanitario.** L'istituzionalizzazione di questi centri consentirebbe di consolidare un modello organizzativo efficiente, garantendo percorsi di diagnosi e cura uniformi su tutto il territorio nazionale e ottimizzando l'allocazione delle risorse necessarie per una presa in carico strutturata e sostenibile. L'incremento del numero di pazienti in carico a questi centri, conseguente alla maggiore consapevolezza della malattia e all'introduzione di farmaci *disease-modifying*, ha portato a un sovraccarico strutturale. Questo si traduce in una carenza di spazi e personale, con la concreta possibilità di minare la capacità di garantire un'assistenza ottimale e sostenibile nel tempo.

Data la natura sistemica della malattia, il paziente con amiloidosi cardiaca non può essere affidato alla gestione di un singolo specialista, ma deve essere seguito da un'*équipe multidisciplinare* che garantisca una visione globale della patologia e un'assistenza personalizzata. Il coinvolgimento di diverse figure professionali consente di affrontare le molteplici implicazioni cliniche della malattia e di rispondere alle esigenze specifiche di ciascun paziente. Tuttavia, l'attuale modello delle prestazioni penalizza i centri altamente specializzati, poiché le prestazioni erogate vengono rimborsate con tariffe equiparabili a quelle di ambulatori di cardiologia generale, senza tenere conto della complessità delle

valutazioni cliniche, del bisogno di un inquadramento multidisciplinare e dell'impatto economico che tali centri generano per il sistema sanitario. In assenza di un adeguato riconoscimento, le strutture di riferimento rischiano di essere percepite come unità ad alto costo e bassa produttività, nonostante il loro ruolo cruciale nella riduzione delle ospedalizzazioni e nel miglioramento degli esiti clinici.

Tra le principali competenze richieste all'interno dei centri di riferimento si annoverano:

- Il **cardiologo**, figura centrale nella gestione dell'amiloidosi cardiaca, si occupa dell'inquadramento diagnostico, del monitoraggio dello scompenso cardiaco e della gestione delle aritmie, spesso presenti nei pazienti con questa patologia.
- Il **neurologo**, il cui ruolo è cruciale nell'identificazione delle neuropatie periferiche, frequenti nei pazienti affetti da amiloidosi, come la sindrome del tunnel carpale bilaterale o le neuropatie autonome.
- L'**ematologo**, determinante nella diagnosi differenziale tra amiloidosi AL e ATTR e nella gestione delle forme AL, che richiedono trattamenti specifici con farmaci *disease-modifying*.
- Il **nefrologo**, responsabile del monitoraggio della funzionalità renale, particolarmente vulnerabile nei pazienti con amiloidosi sistemica.
- Il **medico nucleare**, essenziale per l'esecuzione e l'interpretazione della scintigrafia ossea con traccianti specifici (^{99m}Tc-DPD), un esame cruciale per la diagnosi di amiloidosi da transtiretina (ATTR).
- Il **genetista**, indispensabile nei casi di sospetta amiloidosi ereditaria (ATTRv), per la caratterizzazione delle mutazioni genetiche e il *counseling* familiare.
- Il **gastroenterologo**, per la valutazione e la gestione delle manifestazioni gastrointestinali della malattia, spesso misconosciute ma capaci di compromettere significativamente la qualità di vita del paziente.
- Il **nutrizionista**, fornisce supporto personalizzato per affrontare le problematiche gastrointestinali e garantisce un adeguato apporto calorico e proteico, essenziale per mantenere la massa muscolare e la qualità della vita.
- Il **geriatra**, per la valutazione specialistica dello stato di fragilità del paziente.
- L'**oculista**, coinvolto nei casi in cui l'amiloidosi determini un interessamento oculare, come avviene in alcune varianti dell'ATTR.

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

- Il **fisiatra** e il **fisioterapista**, figure chiave nel supporto motorio, per migliorare la funzionalità fisica dei pazienti con compromissione neuromuscolare legata alla patologia.
- Lo **psicologo** e/o **psichiatra**, il cui contributo è essenziale per sostenere i pazienti e le loro famiglie nell'elaborazione della diagnosi e nella gestione delle implicazioni psico-emotive della malattia.
- Gli **infermieri specializzati**, primo punto di contatto per i pazienti, con un ruolo determinante nel monitoraggio della malattia, nell'educazione terapeutica e nella gestione delle terapie domiciliari.

Questa **rete di competenze** non solo migliora la qualità della presa in carico, ma garantisce anche una maggiore tempestività nella gestione delle complicanze e nell'adeguamento delle strategie terapeutiche, aspetti fondamentali per una patologia cronica ed evolutiva come l'amiloidosi.

Attualmente, le Regioni che hanno sviluppato Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) specifici per l'amiloidosi comprendono Toscana, Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte e Campania, ciascuna con modelli organizzativi volti a ottimizzare la gestione dei pazienti e a ridurre i ritardi diagnostici. Inoltre, nei centri che partecipano a sperimentazioni cliniche, la presenza di una **Trial Unit** rappresenta un valore aggiunto, consentendo ai pazienti di accedere a farmaci innovativi attraverso studi sperimentali. Questi programmi richiedono il supporto di figure altamente specializzate, tra cui:

- **Trial manager** e **data manager**, responsabili della gestione amministrativa e della raccolta dati degli studi clinici.
- **Research nurse**, infermieri specializzati nella gestione dei pazienti arruolati nei trial, che coordinano visite, terapie sperimentali e *follow-up*.

Nonostante i progressi regionali, l'assenza di un PDTA nazionale armonizzato per l'amiloidosi cardiaca rimane una criticità. L'attuale frammentazione comporta disuguaglianze nell'accesso alle cure e tempi di attesa variabili a seconda del territorio. Un coordinamento nazionale, con linee guida condivise e criteri diagnostici uniformi, rappresenterebbe un passo decisivo per garantire a tutti i pazienti un percorso di cura equo ed efficace, indipendentemente dalla regione di residenza.

2.3 – Il ruolo del PDTA nazionale e le disomogeneità regionali

In Italia, la gestione dell'amiloidosi cardiaca soffre l'assenza di un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) nazionale specifico, un elemento che, se implementato, garantirebbe equità nell'accesso alle cure, uniformità nei percorsi di diagnosi e trattamento e una presa in carico più efficace dei pazienti. Attualmente, la situazione regionale è frammentata, con modelli virtuosi che emergono in alcune aree e profonde lacune organizzative in altre. Tale disomogeneità genera ritardi diagnostici significativi e differenze marcate nella qualità dell'assistenza ricevuta dai pazienti, spesso influenzate dal luogo di residenza. L'assenza di un PDTA nazionale istituzionalizzato ha determinato la nascita di modelli regionali molto diversi tra loro, con conseguenze significative sulla qualità della presa in carico. Alcune Regioni hanno implementato modelli altamente organizzati, con una rete strutturata di centri di riferimento e criteri chiari per il referral dei pazienti. Tuttavia, in altre realtà regionali, la mancanza di percorsi definiti genera ritardi nella diagnosi e ostacoli nell'accesso ai trattamenti, penalizzando i pazienti che risiedono lontano dai centri di eccellenza.

2.4 – Un PDTA Nazionale come soluzione strategica

L'adozione di un PDTA nazionale armonizzato rappresenta un obiettivo strategico imprescindibile per superare le attuali criticità. Un protocollo unico su scala nazionale offrirebbe:

- **Uniformità nei criteri diagnostici e terapeutici**, riducendo le differenze regionali e migliorando la qualità dell'assistenza.
- **Maggiore efficienza nell'accesso ai trattamenti**, con una standardizzazione dei percorsi che consentirebbe di ottimizzare i tempi diagnostici e di garantire l'uso equo delle terapie innovative.
- **Integrazione tra centri di riferimento e medicina territoriale**, promuovendo la continuità assistenziale e una presa in carico globale del paziente.
- **Monitoraggio degli esiti terapeutici tramite il Registro Nazionale delle Malattie Rare**, che favorirebbe un approccio data-driven alla gestione della patologia.

Il **Registro dei pazienti** è uno strumento indispensabile per garantire una gestione sistematica dell'amiloidosi cardiaca, permettendo di raccogliere dati epidemiologici, clinici e terapeutici su scala nazionale. La sua implementazione, strettamente collegata al Testo Unico sulle Malattie Rare, favorirebbe un monitoraggio continuo dei percorsi diagnostico-terapeutici e

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

migliorerebbe l'efficienza del SSN. Inoltre, il Registro consentirebbe di identificare aree territoriali con necessità di maggiori risorse, riducendo le disparità regionali, e faciliterebbe la selezione dei pazienti per studi clinici, promuovendo lo sviluppo di nuove terapie. Per ultimo, i dati del Registro possono supportare le Istituzioni nella definizione di politiche sanitarie più efficaci, basate sull'evidenza scientifica. Perché il Registro dei pazienti sia realmente efficace, è fondamentale che sia strettamente collegato ai centri di riferimento e ai percorsi regionali di cura. Ogni centro dovrebbe avere il compito di registrare ogni nuovo caso di amiloidosi diagnosticato, aggiornare periodicamente i dati clinici dei pazienti in trattamento e condividere le informazioni con il Registro Nazionale delle Malattie Rare, garantendo così una visione globale della patologia. Alla luce di ciò, un PDTA nazionale specifico per l'amiloidosi cardiaca non solo migliorerebbe la qualità della cura, ma rappresenterebbe anche una risposta concreta alle esigenze dei pazienti, garantendo un modello sanitario più equo e sostenibile.

L'integrazione della **telemedicina** nella gestione dell'amiloidosi cardiaca rappresenta una delle principali prospettive future per migliorare il monitoraggio dei pazienti e garantire un accesso più equo alle cure. Come evidenziato nei capitoli precedenti, uno dei principali ostacoli a una presa in carico efficace di questa patologia è la frammentazione dell'assistenza tra ospedale e territorio, aggravata dalla disomogeneità nell'allocazione delle risorse su base regionale. L'assenza di una rete strutturata di centri di riferimento e la difficoltà di accesso alle cure specialistiche rendono necessario un modello innovativo che sfrutti le potenzialità delle tecnologie digitali. La telemedicina, attraverso strumenti come la **televisita** e il **telemonitoraggio**, può rispondere in modo concreto a queste criticità, fornendo un supporto efficace ai pazienti, in particolare a quelli in fase avanzata di malattia. La possibilità di monitorare costantemente i parametri clinici a distanza, di instaurare un dialogo diretto tra pazienti e specialisti, oltre che di facilitare la collaborazione interdisciplinare tra i diversi attori coinvolti nel percorso di cura rappresenta un'opportunità da implementare in maniera strutturata.

IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA NEL REGISTRO NAZIONALE DEI PAZIENTI

Il **Registro dei pazienti con amiloidosi cardiaca** è uno strumento fondamentale per la raccolta di dati epidemiologici e clinici e per l'ottimizzazione dell'accesso alle terapie. L'integrazione della **telemedicina** in questo contesto potrebbe rappresentare un'evoluzione

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

naturale, permettendo di monitorare in tempo reale lo stato di salute dei pazienti e di registrare parametri clinici attraverso dispositivi digitali connessi a piattaforme di e-Health.

Un altro elemento chiave in questo processo è il **Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)**, la cui implementazione su scala nazionale risulta essenziale per abbattere le barriere interregionali e garantire una gestione uniforme della patologia. Attraverso il FSE, i dati clinici del paziente sarebbero accessibili a tutti i professionisti coinvolti nel percorso assistenziale, consentendo un processo decisionale più rapido e informato. L'interoperabilità tra le diverse figure professionali migliorerebbe il coordinamento tra MMG e specialisti, evitando duplicazioni diagnostiche e ritardi nell'intervento terapeutico.

L'ADOZIONE DELLA TELEMEDICINA NEI PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)

Perché la telemedicina possa essere realmente efficace, è necessario che venga integrata all'interno dei **Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA)**. Questo consentirebbe di regolamentare l'uso della telemedicina e del telemonitoraggio nella gestione dell'amiloidosi cardiaca, definendo criteri chiari per l'adozione di queste tecnologie e per il loro inserimento nei percorsi di cura standardizzati.

Nel contesto dell'amiloidosi, il telemonitoraggio potrebbe essere particolarmente utile per il *follow-up* dei pazienti in terapia, riducendo la necessità di spostamenti e permettendo una gestione più flessibile della malattia. Dispositivi di monitoraggio remoto potrebbero raccogliere dati sulla frequenza cardiaca, sulla pressione arteriosa e su altri parametri rilevanti, consentendo agli specialisti di intervenire tempestivamente in caso di peggioramento clinico.

L'adozione di queste tecnologie consentirebbe di calibrare le risposte ai bisogni dei pazienti, ridurre il numero di ospedalizzazioni evitabili e garantire un modello di assistenza più sostenibile. Tuttavia, affinché questa strategia possa essere implementata su larga scala, è necessario un forte impegno da parte delle Istituzioni, che dovrebbero:

- **Incentivare l'utilizzo della telemedicina** attraverso normative chiare e incentivi economici per l'adozione di strumenti digitali nei centri di riferimento.
- **Potenziare le infrastrutture digitali**, garantendo una connessione stabile tra ospedale e territorio e investendo nella formazione del personale sanitario.

- **Assicurare la piena operatività del Fascicolo Sanitario Elettronico**, superando le attuali limitazioni dell'interoperabilità tra Regioni.

L'integrazione della **telemedicina** nella gestione dell'amiloidosi cardiaca non rappresenta solo un'opportunità, ma una necessità per migliorare l'accesso alle cure, ottimizzare l'utilizzo delle risorse sanitarie e garantire un'assistenza più vicina alle esigenze dei pazienti. In diverse realtà regionali, è stato avviato un modello che prevede la visita in presenza annuale, alternata a una televisita semestrale per il monitoraggio degli esami di *follow-up*. Questa strategia consente di mantenere un controllo clinico costante, senza gravare eccessivamente sui pazienti e sulle strutture sanitarie. Il teleconsulto consente di ridurre il carico sulle strutture ospedaliere, facilitando il confronto tra specialisti e MMG per la gestione dei pazienti a distanza. Questo approccio migliora la tempestività delle diagnosi, ottimizza i percorsi assistenziali e garantisce un accesso equo alle cure, senza gravare sulle risorse sanitarie.

Un limite è però rappresentato dalla difficoltà di accesso alla telemedicina e teleconsulto per i **pazienti anziani**, in particolare per coloro che superano gli 80 anni e non dispongono di un *caregiver* tecnologicamente esperto. In questi casi, l'adozione di soluzioni digitali può risultare complessa, rallentando il processo di presa in carico e aumentando il rischio di interruzione del percorso assistenziale. Infine, permane la criticità della **mancata tracciabilità e remunerazione del teleconsulto**. Attualmente, i clinici svolgono consulti virtuali per la discussione dei casi complessi e la valutazione degli esami diagnostici, senza che tale attività sia riconosciuta come prestazione formale. L'assenza di *slot* dedicati e la mancata possibilità di prenotazione rendono il teleconsulto un'attività non integrata nei percorsi assistenziali standard, aggravando ulteriormente il carico di lavoro per i professionisti sanitari.

Per superare queste barriere e garantire l'effettiva integrazione della telemedicina e del teleconsulto nei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA), è necessario un intervento normativo che ne riconosca formalmente il valore clinico e organizzativo, definendo tariffe adeguate e criteri chiari per la loro adozione. Solo attraverso una regolamentazione condivisa sarà possibile sfruttare appieno il potenziale delle tecnologie digitali, migliorando la continuità assistenziale e riducendo le disparità nell'accesso alle cure.

2.5 – La rimborsabilità e l'Introduzione di un codice unico per l'Amiloidosi Cardiaca

Un aspetto determinante nella gestione dell'amiloidosi cardiaca riguarda la rimborsabilità delle prestazioni diagnostiche, terapeutiche e di *follow-up*, attualmente disciplinata da criteri regionali eterogenei. L'assenza di un riconoscimento formale e uniforme a livello nazionale si traduce in una presa in carico disomogenea, con significative disparità territoriali che penalizzano i pazienti e ostacolano la programmazione sanitaria.

Attualmente, la Toscana e le regioni dell'area VASTA (coordinata dal Veneto), rappresentano le uniche Regione italiane a distinguere formalmente le forme di amiloidosi *wild-type* da quelle ereditarie, riconoscendo per entrambe un codice di esenzione specifico. Al contrario, in diverse altre Regioni, i pazienti affetti da amiloidosi *wild-type* non beneficiano di alcuna esenzione, nonostante la patologia implichi un impatto clinico rilevante. Questa frammentazione determina un accesso ineguale ai percorsi diagnostico-terapeutici, gravando economicamente sui pazienti e sulle loro famiglie.

La mancanza di un codice unico nazionale comporta **ulteriori criticità**: l'impossibilità di tracciare efficacemente il percorso del paziente, la sottostima della prevalenza reale della patologia, la difficoltà nel definire il costo reale delle prestazioni e la mancanza di dati affidabili sull'incremento delle diagnosi. L'assenza di un codice univoco impedisce, in aggiunta, non solo una programmazione sanitaria su scala nazionale, ma anche la valutazione delle performance diagnostiche regionali. Questa frammentazione si riflette anche sulla capacità di effettuare un *reporting* accurato. L'ampliamento dei centri abilitati alla prescrizione dei piani terapeutici in alcune Regioni, come il Lazio, ha ulteriormente compromesso la tracciabilità dei pazienti: la possibilità per i centri SPOKE di redigere piani terapeutici senza un sistema di monitoraggio centralizzato rischia di disperdere ulteriormente il dato epidemiologico, impedendo una stima precisa della prevalenza della patologia.

L'introduzione di un codice univoco nazionale per l'amiloidosi cardiaca agevolerebbe la raccolta di dati essenziali per la programmazione sanitaria e il monitoraggio degli esiti clinici, fornendo alle Istituzioni strumenti concreti per allocare in modo appropriato le risorse e valutare l'efficacia delle politiche sanitarie. Parallelamente, è necessario intervenire sulla rimborsabilità delle prestazioni correlate alla gestione della patologia, includendo visite specialistiche, esami diagnostici e controlli di *follow-up*. L'assenza di un tariffario specifico

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

per le prestazioni ambulatoriali dedicate ai pazienti con amiloidosi comporta difficoltà operative per i centri di riferimento, che si trovano a gestire un elevato numero di pazienti senza un adeguato riconoscimento economico delle attività svolte. In questo contesto, sarebbe auspicabile l'attivazione del "finanziamento a funzione" dedicato all'amiloidosi e alle malattie rare complesse, come già avviene per i trapianti e per la rete delle emergenze. Questo approccio consentirebbe di ridefinire le priorità sanitarie a livello aziendale e regionale, favorendo una presa in carico più efficiente e sostenibile. La definizione di un percorso di rimborsabilità chiaro e uniforme, integrato nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), consentirebbe di strutturare una presa in carico tempestiva ed efficace, riducendo i ritardi diagnostici e migliorando la qualità complessiva dell'assistenza. Questo approccio non solo garantirebbe un accesso equo ai trattamenti, ma ottimizzerebbe anche l'utilizzo delle risorse sanitarie, limitando il ricorso a ospedalizzazioni evitabili e migliorando la sostenibilità del sistema sanitario.

03. Centri di riferimento e necessità di una rete integrata

3.1 – Il ruolo strategico dei Centri di riferimento nella Gestione dell'AC

Per garantire un'assistenza uniforme e di alta qualità su tutto il territorio nazionale, è fondamentale il ruolo dei Centri di Riferimento, strutture altamente specializzate che rappresentano il fulcro della gestione della malattia. Questi centri non solo dispongono di tecnologie diagnostiche avanzate, come la scintigrafia ossea con traccianti specifici, la risonanza magnetica cardiaca e le analisi genetiche, ma offrono anche un approccio multidisciplinare che coinvolge cardiologi, neurologi, ematologi, nefrologi, genetisti e specialisti di altre discipline essenziali per la gestione delle manifestazioni sistemiche della malattia. Inoltre, i **Centri di Riferimento** giocano un ruolo chiave nella presa in carico a lungo termine dei pazienti, assicurando la continuità assistenziale attraverso la collaborazione con la medicina del territorio e la rete di specialisti locali. La loro funzione è quindi duplice: da un lato, garantiscono un iter diagnostico rapido e accurato, riducendo i ritardi che spesso caratterizzano le patologie rare; dall'altro, offrono trattamenti innovativi, compresi quelli sperimentali, grazie alla partecipazione a studi clinici avanzati. Affinché i centri di riferimento possano operare in modo efficiente e sostenibile, è indispensabile un adeguamento dei modelli di finanziamento, con l'istituzione di un codice DRG specifico per le prestazioni legate all'amiloidosi cardiaca e un riconoscimento istituzionale dell'iperspecializzazione richiesta per la gestione di questa malattia. Risulta altresì imprescindibile che le attività svolte all'interno di tali centri siano valutate sulla base della complessità e della specializzazione che le caratterizza, riconoscendo l'elevato livello di competenza necessario per garantire diagnosi accurate, terapie mirate e un *follow-up* clinico personalizzato. Questo approccio valorizzerebbe il ruolo dei centri come hub di eccellenza, attribuendo il giusto peso alle competenze multidisciplinari e alle risorse impiegate. Un sistema di rimborso adeguato garantirebbe la sostenibilità economica dei centri, consentendo loro di investire in risorse umane e tecnologiche per rispondere alla crescente richiesta di assistenza.

3.2 – Struttura della rete italiana dell'AC

L'organizzazione della **Rete Italiana dell'AC** risponde alla necessità di delineare un sistema integrato e strutturato, capace di garantire una gestione equa e omogenea dei pazienti su tutto il territorio nazionale. L'attuale frammentazione dei percorsi di cura impone la creazione di una rete funzionale che ottimizzi il coordinamento tra i diversi livelli di assistenza, armonizzando l'accesso alla diagnosi, ai trattamenti e ai percorsi di *follow-up*. Tale modello trae ispirazione da esperienze consolidate a livello internazionale e si fonda su alcune *best practice* già implementate in specifiche realtà regionali italiane. L'approccio organizzativo adottato per la gestione dell'amiloidosi cardiaca si articola su più livelli, con una chiara differenziazione delle competenze e delle strutture coinvolte. Per ottimizzare il percorso di presa in carico e gestione della malattia, è essenziale strutturare un modello basato su tre pilastri fondamentali: la standardizzazione dei centri di riferimento, l'integrazione tra ospedale e territorio e l'utilizzo di strumenti digitali e del Registro Nazionale delle Malattie Rare.

UN MODELLO ORGANIZZATIVO STRATIFICATO: DAI CENTRI DIAGNOSTICI AI POLI DI ECCELLENZA

L'approccio organizzativo adottato per la gestione dell'amiloidosi cardiaca si articola su più livelli, con una chiara differenziazione delle competenze e delle strutture coinvolte.

Centri di primo livello – Diagnosi iniziale e invio ai centri specialistici

Queste strutture costituiscono il primo punto di accesso al percorso diagnostico e comprendono ambulatori di cardiologia e medici di medicina generale (MMG) con formazione specifica sull'amiloidosi. In questi centri vengono eseguite valutazioni preliminari con esami di primo livello, quali **elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e dosaggio dei biomarcatori sierici (NT-proBNP, troponina)**. Nel caso di sospetto diagnostico, il paziente viene indirizzato a un centro di secondo livello per gli approfondimenti specialistici necessari.

Centri di secondo livello – Diagnosi avanzata e gestione clinica multidisciplinare

Questi ospedali e unità specialistiche dispongono di strumentazione avanzata per la conferma diagnostica e l'inquadramento eziologico della malattia. **Tra le metodiche adottate figurano la scintigrafia ossea con traccianti specifici (99mTc-DPD), la**

risonanza magnetica cardiaca con *late gadolinium enhancement* e i test genetici nei casi di sospetta ATTR ereditaria. In questi centri operano specialisti dedicati, tra cui cardiologi esperti in amiloidosi, neurologi per l'inquadramento delle neuropatie periferiche associate e medici nucleari per l'interpretazione delle immagini diagnostiche. L'organizzazione della rete deve prevedere una forte integrazione tra i centri specialistici e la medicina del territorio, adottando un modello *hub & spoke*. Questo approccio consentirebbe ai centri HUB di gestire le fasi diagnostiche e terapeutiche complesse, mentre i centri SPOKE garantirebbero il *follow-up* dei pazienti, riducendo la necessità di spostamenti e ottimizzando le risorse specialistiche disponibili. Pertanto, l'istituzionalizzazione della rete di riferimento deve avvenire attraverso il riconoscimento formale dei centri di riferimento e la definizione di criteri chiari per la presa in carico a due velocità.

Centri di terzo livello – Poli di riferimento nazionale e accesso ai trial clinici

Queste strutture rappresentano l'apice della rete assistenziale, concentrando le competenze e le tecnologie più avanzate per la gestione delle forme più complesse di amiloidosi. Oltre a disporre di percorsi diagnostici altamente specializzati, questi centri offrono l'accesso a terapie innovative, comprensivi di **farmaci *disease-modifying***, e sono attivamente coinvolti in studi clinici sperimentali. Per garantire un accesso uniforme ai trattamenti, è fondamentale armonizzare i Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) su scala nazionale, superando le attuali disparità regionali e assicurando che ogni paziente, indipendentemente dalla sua area di residenza, possa ricevere un trattamento adeguato e tempestivo.

Un ulteriore elemento chiave per il miglioramento della rete assistenziale è rappresentato dall'adozione di strumenti digitali e dalla valorizzazione del **Registro Nazionale delle Malattie Rare**.

- Il potenziamento del Registro Nazionale delle Malattie Rare consentirebbe una raccolta dati sistematica e favorirebbe un monitoraggio epidemiologico più efficace della patologia.
- La creazione di un database centralizzato migliorerebbe lo scambio di informazioni cliniche tra i centri di riferimento, garantendo una gestione condivisa del paziente e facilitando l'accesso ai trial clinici.

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

- L'implementazione di piattaforme di telemedicina favorirebbe il dialogo tra MMG e specialisti, ottimizzando i percorsi di cura e riducendo i tempi di attesa per le consulenze specialistiche.
- L'utilizzo del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) permetterebbe una più ampia interoperabilità tra i diversi livelli assistenziali, superando le barriere logistiche e favorendo una gestione multidisciplinare più efficiente.

Infine, la gestione del paziente anziano deve essere affrontata con strumenti adeguati, come la creazione di percorsi *age-friendly* all'interno della rete assistenziale. L'implementazione di servizi di telemedicina e il potenziamento della medicina territoriale potrebbero facilitare la gestione a distanza dei pazienti meno autonomi, riducendo la necessità di accessi frequenti ai centri di riferimento.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E NECESSITÀ DI UNA RETE NAZIONALE INTEGRATA

Nonostante l'esistenza di centri di eccellenza, l'attuale gestione dell'amiloidosi cardiaca in Italia rimane eterogenea. L'assenza di istituzionalizzare un PDTA nazionale armonizzato e le differenze tra Regioni creano disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti. **La creazione di una rete nazionale ben strutturata, con criteri diagnostici e terapeutici condivisi, consentirebbe di:**

- Garantire uniformità nell'accesso alle cure, indipendentemente dalla regione di residenza.
- Migliorare la diagnosi precoce, riducendo i ritardi diagnostici attraverso percorsi strutturati.
- Facilitare l'accesso ai farmaci innovativi, ottimizzando i processi di prescrizione.
- Ottimizzare il *follow-up* e il monitoraggio clinico, evitando la dispersione dei pazienti tra diverse strutture.
- Supportare il ruolo dei centri di riferimento come presidi territoriali e hub di alta specializzazione, dotandoli di strumenti diagnostici avanzati e garantendo la capacità di prescrivere farmaci *disease-modifying* e terapie innovative sperimentali.

La rete italiana dell'amiloidosi deve quindi evolversi verso un modello più omogeneo e coordinato, ispirandosi alle migliori esperienze già in atto nei centri di riferimento nazionali.

3.3 – Verso una rete integrata: prospettive future e modelli da implementare

L'attuale frammentazione dei percorsi assistenziali per l'amiloidosi cardiaca in Italia evidenzia la necessità di un modello organizzativo più strutturato ed efficiente. L'istituzione di una **Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca** rappresenterebbe una soluzione strategica per garantire omogeneità nell'accesso alle cure, ottimizzazione delle risorse sanitarie e un miglioramento generale della qualità assistenziale. L'esperienza maturata nei principali centri di riferimento e nei modelli regionali più avanzati dimostra come un sistema integrato e coordinato sia essenziale per ridurre le disuguaglianze territoriali e migliorare la gestione clinica dei pazienti. Tuttavia, la realizzazione concreta di questa visione richiede interventi specifici, basati su criteri oggettivi e una governance strutturata.

Conclusioni

Dall'analisi condotta all'interno del presente documento emerge con chiarezza la necessità di intervenire su alcune criticità che compromettono la diagnosi tempestiva e la gestione efficace dell'amiloidosi cardiaca. In particolare, si evince l'urgenza di migliorare i seguenti sei ambiti prioritari:

1. **Screening precoce:** il ritardo diagnostico richiede l'implementazione di programmi di screening strutturati e uniformi a livello nazionale, favorendo l'identificazione tempestiva della patologia e l'accesso precoce ai trattamenti.
2. **Qualità di vita dei pazienti – Rivalutazione clinica annuale:** l'attuale rivalutazione clinica semestrale determina un sovraccarico gestionale per gli specialisti. È indispensabile estendere la rivalutazione clinica a 12 mesi, garantendo al contempo un monitoraggio intermedio tramite telemedicina.
3. **Formazione diretta e continua dei Medici di Medicina Generale:** l'individuazione dei casi sospetti dipende fortemente dalla preparazione dei MMG. È essenziale promuovere programmi formativi continuativi, con aggiornamenti periodici sulle *red flags* e sugli strumenti diagnostici disponibili.
4. **Teleconsulto:** l'assenza di una regolamentazione formale e di un riconoscimento economico limita l'utilizzo del teleconsulto come strumento di confronto specialistico. La sua integrazione nei percorsi assistenziali migliorerebbe la tempestività delle diagnosi e la gestione dei casi complessi.
5. **Telemedicina:** l'adozione di modelli integrati di telemedicina, con visite intermedie a distanza tra un controllo in presenza e l'altro, consentirebbe un monitoraggio più efficace dei pazienti, riducendo il carico sulle strutture sanitarie e migliorando la qualità della presa in carico.
6. **Criteri di rimborsabilità:** la mancanza di un codice unico nazionale e di criteri uniformi per la rimborsabilità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche genera disparità territoriali. È fondamentale istituire un sistema di rimborsabilità omogeneo, garantendo equità nell'accesso alle cure e una tracciabilità efficace dei pazienti.

Referenze bibliografiche

1. Ando Y., Coelho T., Berk J.L., et al. (2013). *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians*. 16 Orphanet J Rare Dis 8:31
2. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al. *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J 2013; 34:520-8
3. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. *Cardiac transthyretin amyloidosis*. Heart 2012; 98:1546–54
4. Falk RH. *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. Circulation 2005; 27;112:2047-604
5. Merlini G, Palladini G., *Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance*, Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:595-603
6. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. *Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis*. Progress and hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017;70:991–1004
7. Osservatorio Malattie Rare Amiloidosi
<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi>
8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, 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 Apr 7;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
9. Porcari A, Chimenti C, Merlo M, Musca F, Vergaro G, Iacoviello M, et al. *Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per i pazienti con amiloidosi cardiaca – Documento di*

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

consenso SIC/ANMCO. A cura della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC). G Ital Cardiol (Rome). 2024;25(12):900-920.

10. International Society of Amyloidosis (ISA):) <https://www.isaamyloidosis.org>

11. E. Arbustini, A. Gavazzi, G. Merlini, *Proteine che "fibrillano": l'amiloidosi. Nuove speranze per una malattia che il cardiologo deve conoscere*, Ital Heart J Suppl 2002; 3 (6): 590-597.

12. Ronald M. Witteles, Sabahat Bokhari, Thibaud Damy, Perry M. Elliott, Rodney H. Falk, Nowell M. Fine, Mariana Gospodinova, Laura Obici, Claudio Rapezzi, Pablo Garcia-Pavia. *Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice*. J Am Coll Cardiol HF. 2019 Aug, 7 (8) 709-716

13. Percorso diagnostico terapeutico dei pazienti con cardiomiopatia (PDTA) – AUSL della Romagna:

https://rr.auslromagna.it/index.php?option=com_fabrik&view=details&formid=159&rowid=995&Itemid=1803

14. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – PDTA
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/123>

15. Gillmore J., Maurer M., Falk R. et al. (2016). Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 133(24).

16. N. 4° Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) “Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Tera-
peutici Assistenziali delle malattie rare”
<http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2019/11/QUADERNO-OSSFOR-WEB-1.pdf>

17. O. Amyloidosis Patient Registry – <https://www.amyloidosissupport.org/registry>

18. P. EUPATI – <https://eupati.eu/>

[GRUPPO DI LAVORO AMILOIDOSI CARDIACA]

19. AmiloidosiCardiaca.it – <https://www.amiloidosicardiaca.it>
20. Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavi – <https://www.amiloidosi.it/>
21. Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze:<https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/diagnosi-e-cura/strutture-cliniche/crr-centri-di-riferimento-regionale/>
22. “Manifesto Europeo contro l’Ageismo”:
<https://fondazione-longevitas.it/in-evidenza/manifesto-europeo-contro-lageismo-2024-2029/>
23. “Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio”. Edizione Rarelab, settembre 2020
<https://www.osservatoriomalattiaare.it/progetti/le-nostre-pubblicazioni/17367-amiloidosi-cardiaca-conoscerla-per-diagnosticarla-in-tempo-e-gestirla-al-meglio>
24. “Guida ai diritti esigibili dei pazienti con amiloidosi cardiaca”. Edizione Rarelab, dicembre 2023.
<https://www.osservatoriomalattiaare.it/progetti/le-nostre-pubblicazioni/20462-guida-ai-diritti-esigibili-dei-pazienti-con-amiloidosi-cardiaca>
25. F. Cappelli, A. Del Franco, G. Vergaro, C. Mazzoni, A. Argirò, M. Pieroni, E. Giacomini, S. Poli, M. Allinovi, I. Olivetto, F. Pieroni, C. Scaletti, M. Emdin, F. Perfetto. *Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry*, International Journal of Cardiology, Volume 382, 2023, Pages 87-90, ISSN 0167-5273, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.063>
26. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. *Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies*. Heart. 2016 Jul 1;102(13):1009-16. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091846; PMCID: PMC4941172

27. Merlo M, Pagura L, Porcari A, Cameli M, Vergaro G, Musumeci B, Biagini E, Canepa M, Crotti L, Imazio M, Forleo C, Cappelli F, Perfetto F, Favale S, Di Bella G, Dore F, Girardi F, Tomasoni D, Pavasini R, Rella V, Palmiero G, Caiazza M, Carella MC, Igoren Guaricci A, Branzi G, Caponetti AG, Satri G, La Malfa G, Merlo AC, Andreis A, Bruno F, Longo F, Rossi M, Varrà GG, Saro R, Di Ienno L, De Carli G, Giacomini E, Arzilli C, Limongelli G, Autore C, Olivetto I, Badano L, Parati G, Perlini S, Metra M, Emdin M, Rapezzi C, Sinagra G. *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 Aug;24(8):1377-1386. doi: 10.1002/ejhf.2504. Epub 2022 May 10. PMID: 35417089.
28. Pagura L, Porcari A, Cameli M, Biagini E, Canepa M, Crotti L, Imazio M, Forleo C, Pavasini R, Limongelli G, Perlini S, Metra M, Boriani G, Emdin M, Sinagra G, Merlo M; ACTIVE study group. *ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the ACTIVE study*. Eur J Intern Med. 2024 Apr;122:68-77. doi: 10.1016/j.ejim.2023.09.026. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37858441.
29. 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. doi: 10.1136/bmjopen-2023-073130
30. Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. *Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla teleconsulenza per il potenziamento delle reti regionali per malati rari*. Rep. Atti n. 4/CSR del 22 gennaio 2015.
31. Regione Campania. Decreto n. 30 del 19 aprile 2018. Recepimento dell'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla teleconsulenza per il potenziamento delle reti regionali per malati rari. Rep. Atti n. 4/CSR del 22 gennaio 2015.

