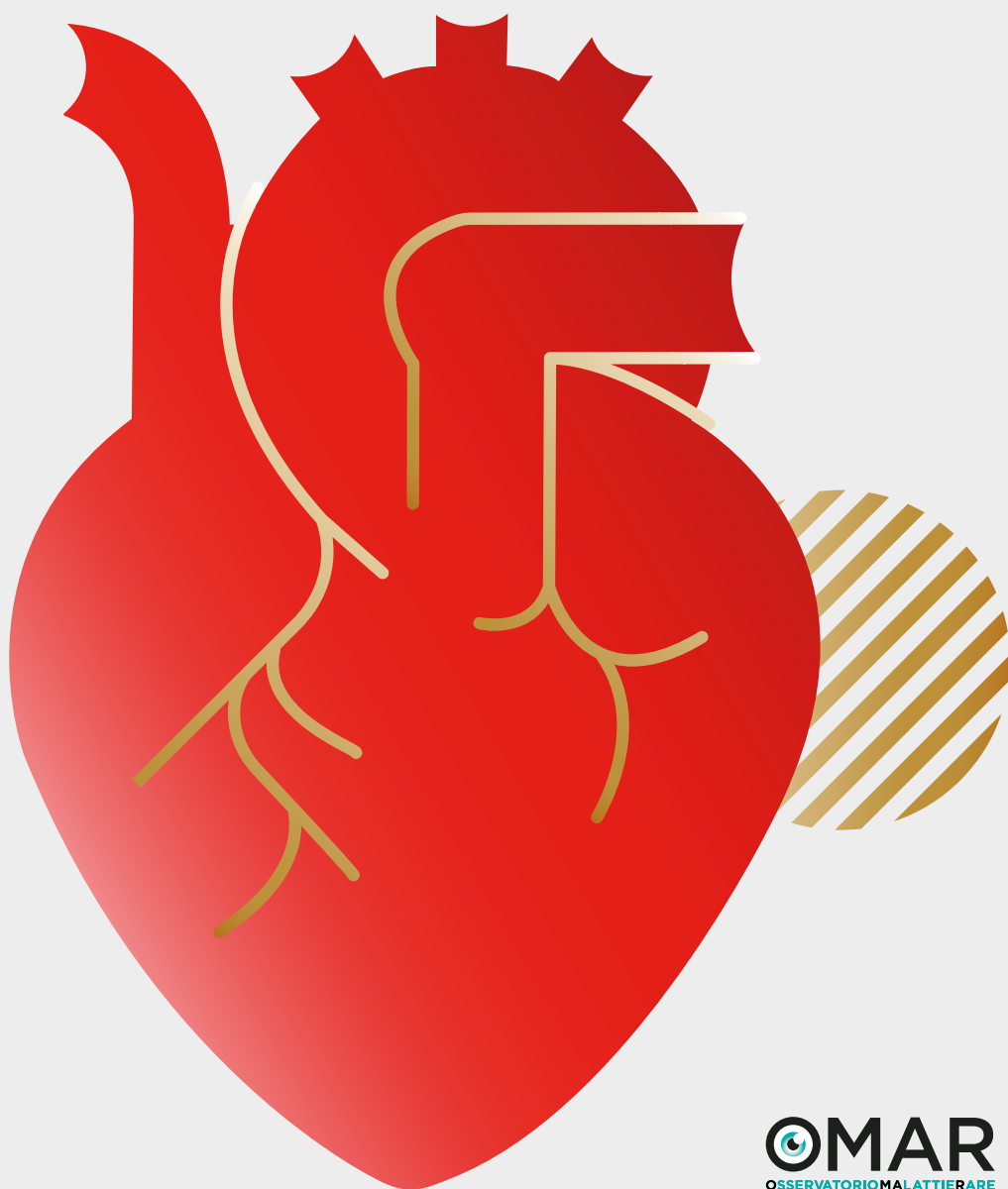


Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio

UN DOCUMENTO DI CONSENSO FRA LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI





Edito da



Editore Rarelab Srl

Coordinamento editoriale Francesco Fuggetta

Editing e grafica Giusy De Vito

Il presente documento, finito di stampare nel mese di agosto 2020, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Rarelab Srl e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta a bartoli@rarelab.eu e citazione della fonte. Le immagini tratte dalla brochure informativa "*Amiloidosi cardiaca da transtiretina*", realizzata dalla Fondazione Italiana per il Cuore, sono di proprietà della stessa.

©Rarelab





A cura di



Con il contributo non condizionante di



Hanno collaborato alla stesura

Samuela Carigi

Medico dell'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale "*Infermi*" di Rimini

Giuseppe Ciancamerla

Presidente di Conacuore, cardiologo

Emanuela Folco

Presidente – Fondazione Italiana per il Cuore

Paolo Magni

Coordinatore Comitato Scientifico – Fondazione Italiana per il Cuore

Laura Obici

Medico del Centro di Riferimento per le Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Giancarlo Piovaccari

Direttore del Dipartimento Cardiovascolare dell'AUSL della Romagna e dell'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale "*Infermi*" di Rimini

Annalisa Scopinaro

Presidente di UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare

Francesco Tosi

fAMY, Associazione Italiana Amiloidosi Familiare

Andrea Vaccari

Presidente di fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS



Indice

EXECUTIVE SUMMARY	p. 8
INTRODUZIONE	p. 10
CAPITOLO 1	
L'amiloidosi cardiaca, una malattia rara e sottodiagnosticata	p. 12
1.1 Le amiloidosi	p. 13
1.2 L'amiloidosi cardiaca	p. 14
1.3 L'amiloidosi da catene leggere (AL)	p. 14
1.4 L'amiloidosi da transtiretina (ATTR)	p. 15
1.5 L'amiloidosi cardiaca: il problema della diagnosi	p. 18
1.6 Le opzioni terapeutiche	p. 20
1.7 Un esempio di gestione del paziente: l'AUSL della Romagna	p. 21
1.8 L'esperienza della Regione Lombardia e del S. Matteo di Pavia	p. 23





CAPITOLO 2

Le esigenze dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca	p. 26
--	-------

2.1 La vita quotidiana dei pazienti	p. 27
--	-------

2.2 Le richieste delle associazioni dei pazienti	p. 29
---	-------

CONCLUSIONI	p. 33
--------------------	-------

MATERIALI E METODI	p. 35
---------------------------	-------

CHI SONO I PARTECIPANTI AL PROGETTO	p. 37
--	-------

fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS	p. 38
---	-------

Conacuore	p. 38
-----------	-------

Fondazione Italiana per il Cuore	p. 39
----------------------------------	-------

UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare	p. 40
---	-------

Osservatorio Malattie Rare	p. 40
----------------------------	-------

BIBLIOGRAFIA SCIENTIFICA	p. 41
---------------------------------	-------

LETTERATURA GRIGIA	p. 42
---------------------------	-------

Executive Summary

INTRODUZIONE

Le amiloidosi sono un gruppo di patologie rare, invalidanti e spesso fatali, caratterizzate dall'accumulo dannoso di sostanza amiloide all'interno dell'organismo. Questo materiale insolubile si presenta sotto forma di piccole fibrille ed è composto da proteine che, per cause diverse, si sviluppano in maniera anomala. Esistono diverse forme di amiloidosi, ognuna delle quali è dovuta ad una specifica proteina difettosa: si tratta di patologie multisistemiche, che colpiscono numerosi organi e tessuti: cuore, reni, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi. Il cuore, in particolare, è l'organo bersaglio in cui l'amiloide si deposita più frequentemente, provocando una condizione chiamata “**amiloidosi cardiaca**”, che si manifesta con un quadro di scompenso cardiaco.

METODI

L'Osservatorio Malattie Rare (O.Ma.R) ha organizzato delle interviste telefoniche con le associazioni di primo livello coinvolte nel progetto e una conference call conoscitiva plenaria. I temi emersi nelle interviste individuali sono stati poi approfonditi nel corso di due incontri in videoconferenza. A entrambi i meeting hanno preso parte uno o più rappresentanti di fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS, Conacuore, Fondazione Italiana per il Cuore e UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare. Nel corso della discussione sono state elencate alcune affermazioni ed è stato chiesto ai partecipanti se fossero d'accordo o meno, per poi esprimere le proprie riflessioni in merito. I contenuti raccolti sono stati infine condensati nel presente documento, che è stato letto e approvato da tutte le parti coinvolte.





RISULTATI

Le associazioni concordano sul fatto che la priorità sia ridurre i tempi della diagnosi di amiloidosi cardiaca. Per ottenere questo risultato occorre aumentare il livello di conoscenza e consapevolezza della malattia e dei suoi sintomi: i medici devono analizzare con attenzione la storia clinica familiare del paziente e non sottovalutare sintomi anche modesti. I pazienti devono essere gestiti da un team multidisciplinare esperto; è inoltre necessario che le nuove terapie siano tempestivamente disponibili per i pazienti. Infine, gli strumenti da adottare per migliorare la presa in carico e la gestione sono le linee guida diagnostico-terapeutiche, i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (*PDTA*) e il registro dei pazienti.

CONCLUSIONI

L'amiloidosi cardiaca è una patologia sottodiagnosticata e rapidamente progressiva. Occorre dunque agire con urgenza affinché i medici siano sempre più informati, e allo stesso tempo sensibilizzare le istituzioni e l'opinione pubblica su questa condizione.



Introduzione

Immaginate, per assurdo, di mangiare un piatto di plastica. Probabilmente riuscireste a non sentirvi male e a eliminarlo come se fosse commestibile. Ma se ripetete lo stesso gesto tutti i giorni, la plastica si accumulerà nel vostro corpo, con gravi conseguenze facili da immaginare. Accade più o meno lo stesso in una malattia rara, invalidante e spesso fatale chiamata amiloidosi,^A nella quale ad accumularsi è una sostanza proteica insolubile, nota appunto come amiloide. Attualmente si conoscono circa 30 tipologie di amiloidosi, i cui dati di prevalenza e incidenza non sono ancora ben noti. A livello mondiale è presente una società scientifica dedicata, la International Society of Amyloidosis (ISA).^B

In questo gruppo di malattie – *ereditarie o acquisite* – l'accumulo di sostanza amiloide compromette nel tempo la funzionalità di vari organi vitali: cuore, reni, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi. Il cuore, in particolare, è uno degli organi bersaglio in cui l'amiloide si deposita più frequentemente, dando luogo a una grave forma detta “*amiloidosi cardiaca*”,^C che può interessare le pareti del cuore manifestandosi così come scompenso cardiaco, oppure le valvole o il sistema elettrico del cuore. Soprattutto in assenza di un esordio precoce è possibile che la malattia sia confusa con altre e quindi sottodiagnosticata.

Per ampliare la conoscenza di questa forma di malattia, O.Ma.R – Osservatorio Malattie Rare^D ha ideato una campagna di sensibilizzazione, coinvolgendo una Onlus dedicata alla patologia (*fAMY, Associazione Italiana Amiloidosi Familiare*), due organizzazioni che si occupano di malattie cardiovascolari (*Conacuore e Fondazione Italiana per il Cuore*) e UNIAMO, la Federazione Italiana delle Malattie Rare, in quanto rappresentativa di tutta la comunità delle persone con una malattia rara e consapevole dei bisogni trasversali. Il progetto è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di Pfizer.

A. Osservatorio Malattie Rare – Focus Amiloidosi <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi>

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

C. Osservatorio Malattie Rare – Focus Amiloidosi Cardiaca
<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi-cardiaca>

D. Osservatorio Malattie Rare <https://www.osservatoriomalattierare.it>



fAMY, Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS,^E è un'organizzazione non a scopo di lucro attiva dal 2013, che promuove iniziative di ricerca e solidarietà sociale per le persone che vivono con questa condizione. I suoi obiettivi sono tutelare i diritti dei malati affetti da amiloidosi familiare da transtiretina (*ATTR*) e informare la pubblica opinione sull'esistenza e la natura di questa patologia.

Il coordinamento di **CONACUORE**,^F nato nel 1997, collabora proficuamente con molte associazioni di cardiopatici presenti in Italia. L'attenzione al cuore della persona si realizza in quattro finalità: la prevenzione a iniziare dall'età scolare, la miglior cura delle malattie cardiovascolari, la lotta alla morte improvvisa e la promozione della ricerca e dell'aggiornamento.

LA FONDAZIONE ITALIANA PER IL CUORE,^G nata nel 1990 per volere dello scienziato Rodolfo Paoletti, è un ente senza scopo di lucro che opera su più fronti, con particolare attenzione per le malattie cardio-cerebrovascolari e la loro prevenzione. Svolge attività di diffusione degli aggiornamenti su queste condizioni e facilita l'interazione tra il mondo medico-scientifico, le istituzioni e il pubblico.

UNIAMO,^H infine, è un'associazione di promozione sociale fondata nel 1999 che affilia un numero sempre crescente di organizzazioni regionali e nazionali. Rappresenta in Italia l'intera comunità delle persone con una malattia rara, stimata in circa 1.200.000 individui, attraverso azioni di advocacy e riconoscimenti a livello istituzionale nei tavoli di lavoro specifici.

L'obiettivo di questa campagna di sensibilizzazione è dunque mettere in contatto le varie realtà che si occupano di amiloidosi cardiaca e stilare il presente documento di consenso, che racchiude le problematiche riferite dai pazienti e illustra le proposte avanzate per porvi rimedio. Ci auguriamo che possa rappresentare uno strumento utile sia per i medici, che avranno la possibilità di conoscere e quindi gestire meglio questa condizione, sia per le istituzioni, che potrebbero intraprendere delle iniziative per ridurre le gravi difficoltà vissute quotidianamente dai pazienti.

E. fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS <https://www.famy.it>

F. Conacuore <https://www.conacuore.it>

G. Fondazione Italiana per il Cuore <http://www.fondazionecuore.it>

H. UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare <http://www.uniarno.org>

CAPITOLO 1

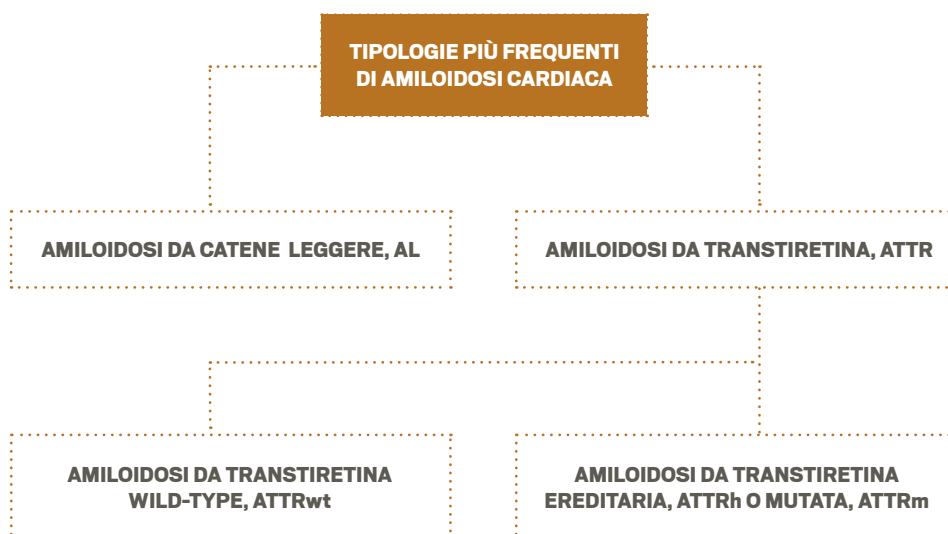
L'amiloidosi cardiaca, una malattia rara e sottodiagnosticata



1.1 LE AMILOIDOSI

Le proteine sono elementi fondamentali del corpo umano, e concorrono a formare componenti cellulari ed extra cellulari nell'ambito degli organi e tessuti che lo formano: svolgono numerose funzioni, tra cui quella di trasportare altre molecole nel corpo attraverso il sangue. Hanno una struttura tridimensionale che ne consente lo svolgimento delle specifiche funzioni, ma se il processo di ripiegamento che serve a formare questa struttura è errato (*misfolding*), si origina una proteina con anomalie strutturali che risulta nella maggior parte dei casi insolubile e priva di attività biologica.

È ciò che avviene nelle amiloidosi, un gruppo di malattie, ereditarie o acquisite, nelle quali si ha un accumulo di materiale proteico – la cosiddetta sostanza amiloide, spesso in forma di fibrille – all'interno di diversi tessuti e organi. La proteina instabile, “*mal ripiegata*”, può aggregarsi e depositarsi sotto forma di fibrille di amiloide: l'organismo non riesce a degradare questa sostanza, che con il tempo continua quindi a depositarsi finché tessuti e organi perdono progressivamente le loro funzionalità, creando di conseguenza gravi problemi per la salute.





1.2 L'AMILOIDOSI CARDIACA

Il cuore è tra gli organi dove generalmente si ha il maggiore accumulo di sostanza amiloide: in questo caso si parla di amiloidosi cardiaca.¹ La deposizione di questa sostanza nel tessuto muscolare del cuore comporta una serie di problemi: incrementa lo spessore delle pareti dei ventricoli, che diventano più rigide, ne riduce l'efficienza contrattile e ne altera il rilasciamento. A parte il tessuto miocardico, l'infiltrazione può coinvolgere anche le valvole cardiache e il sistema di conduzione dello stimolo elettrico, modificandone il corretto funzionamento. Le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono due: l'amiloidosi da catene leggere (*AL*) e l'amiloidosi da transtiretina (*ATTR*).

1.3 L'AMILOIDOSI DA CATENE LEGGERE (AL)

L'amiloidosi da catene leggere (*AL*) è la forma più comune di amiloidosi sistemica: l'incidenza stimata della malattia è di 10 casi per milione di abitanti per anno. È una forma non ereditaria e in questo caso la sostanza amiloide è formata dalle cosiddette catene leggere, frammenti di anticorpi (*immunoglobuline*) che sono prodotte nel midollo osseo dalle plasmacellule. Colpisce spesso il cuore, ma possono essere coinvolti anche altri tessuti e organi nello stesso paziente (*reni, fegato, sistema nervoso periferico*). La malattia colpisce generalmente gli adulti (*l'età media alla diagnosi è di 61 anni*), e i segni clinici sono legati alla disfunzione dell'organo maggiormente colpito.¹

I. AmiloidosiCardiaca.it <https://www.amiloidosicardiaca.it>

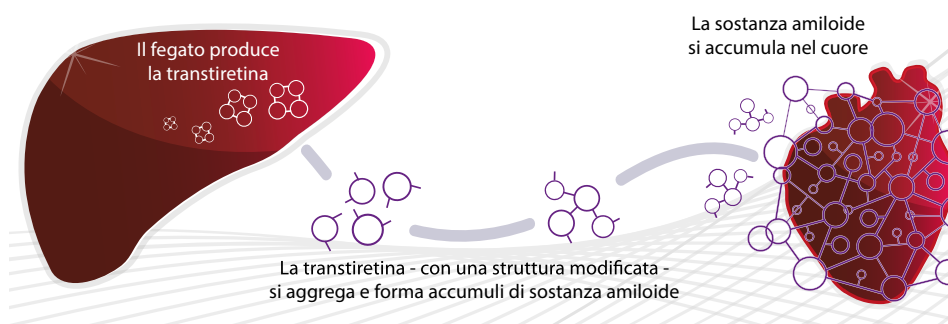
1. Ital Heart J Suppl 2002; 3 (6): 590-597)

1.4 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA (ATTR)

Nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR) la proteina coinvolta è la transtiretina (TTR): prodotta dal fegato, normalmente trasporta la vitamina A (*retinolo*) e gli ormoni tiroidei nel corpo. In questa forma i depositi possono interessare principalmente il cuore, il sistema nervoso periferico o entrambi i distretti. Ha una prevalenza relativamente alta fra i soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, stenosi aortica a basso flusso e spessore delle pareti cardiache aumentato:² è dunque causa di una condizione comune nella popolazione anziana, ma ciò nonostante è ampiamente sottodiagnosticata.

Cos'è la Transtiretina?

- E' una proteina prodotta dal **fegato** che trasporta la Vitamina A e gli ormoni tiroidei nel sangue.
- La **Transtiretina (TTR)** può assumere una forma anomala e creare degli aggregati che formano la **sostanza amiloide**. Il nostro corpo non riesce ad eliminare questa sostanza che, con il tempo, si accumula negli organi fino a creare problemi per la salute.
- Quando la sostanza amiloide si accumula nel cuore causa l'**amiloidosi cardiaca**.



2. 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

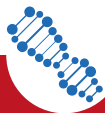
Questa condizione, come illustra il diagramma a pagina 13, si divide a sua volta in due forme: l'amiloidosi da transtiretina ereditaria (*hATTR*) o mutata (*mATTR*) e l'amiloidosi da transtiretina wild-type (*wtATTR*). La forma ereditaria è una forma autosomica dominante, dove cioè il difetto genetico viene generalmente ereditato da uno solo dei genitori, che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio. La prevalenza è difficile da stabilire a causa delle varie mutazioni di transtiretina osservate nelle diverse aree geografiche e talvolta endemiche in certe regioni, tuttavia recenti stime a livello europeo indicano una prevalenza pari a meno di 1 caso su 100.000 abitanti.³

Le 2 forme di amiloidosi da transtiretina che provocano l'amiloidosi cardiaca (ATTR-CM)

 Forma ereditaria	 Forma acquisita
La forma ereditaria o mutata (ATTRh o ATTRm) è causata da una mutazione del gene della transtiretina. L'accumulo di sostanza amiloide avviene principalmente nel cuore, nel sistema nervoso periferico o in entrambi i distretti.	La forma acquisita o wild-type (ATTRwt) è una forma non ereditaria di cui non si conosce la causa. In questa forma l'accumulo di sostanza amiloide colpisce principalmente il cuore.

3. Ando Y., Coelho T., Berk J.L., et al. (2013). *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians*. Orphanet J Rare Dis 8:31

Quali sono i fattori di rischio?



Forma ereditaria

- Storia familiare di amiloidosi da transtiretina (ATTR).
- Più diffusa nell'uomo che nella donna.



Forma acquisita

- L'insorgenza della malattia avviene generalmente dopo i 65 anni.
- Più diffusa nell'uomo che nella donna.

L'amiloidosi da transtiretina wild-type è una forma non ereditaria, in passato detta amiloidosi cardiaca senile, perché colpisce in particolare i maschi di età superiore ai 65 anni.⁴ Anche se la sua esatta prevalenza non è nota, è pressoché certo che sia la principale causa di amiloidosi cardiaca, in particolare nell'anziano, e potrebbe associarsi fino al 10% dei casi di scompenso cardiaco in questi pazienti. I depositi di amiloide sono diffusi nell'intero organismo, anche se la malattia si manifesta clinicamente per lo più a livello del cuore, con gradi variabili di scompenso cardiaco. Le altre due principali manifestazioni osservate sono la sindrome del tunnel carpale (*la compressione del nervo mediano a livello del polso*) e la stenosi del canale midollare lombare (*la compressione dei nervi a livello lombare*), che generalmente si presentano già alcuni anni prima della sintomatologia cardiologica.

4. 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

1.5 L'AMILOIDOSI CARDIACA: IL PROBLEMA DELLA DIAGNOSI

Anche se l'amiloidosi cardiaca da transtiretina si manifesta generalmente con sintomi quali scompenso cardiaco o aritmie, è una malattia sistemica e può presentare diversi sintomi non cardiaci, come quelli oftalmologici, neurologici e gastrointestinali, specialmente nel caso della forma ereditaria mutata (*mATTR*). Data la rarità della condizione e la aspecificità dei sintomi, che possono essere comuni ad altre patologie, la malattia viene tuttora diagnosticata con un certo ritardo. Una diagnosi precoce è tuttavia un fattore chiave per la prognosi, perché la deposizione di sostanza amiloide è un processo progressivo e conduce nel tempo alla disfunzione dell'organo interessato.

Come viene diagnosticata?

Spesso viene sospettata dopo esami cardiaci di routine (**elettrocardiogramma, ecocardiogramma**).

La conferma della diagnosi richiede esami più specifici: risonanza magnetica cardiaca, scintigrafia con traccianti ossei, biopsia cardiaca, test genetici.



Risonanza
magnetica
Scintigrafia



Biopsia cardiaca



Test genetici





Spesso l'amiloidosi cardiaca viene sospettata in seguito a esami di routine come l'ecocardiogramma e l'elettrocardiogramma: è importante arrivare quanto prima alla sua identificazione, poiché ad oggi la sopravvivenza stimata di questi pazienti è di 3–5 anni dal momento della diagnosi in caso di amiloidosi cardiaca da transtiretina, e di un anno in caso di amiloidosi AL.⁵ La conferma della diagnosi richiede esami più specifici: l'esame di riferimento è la biopsia endomiocardica, che individua la presenza di sostanza amiloide e la proteina che lo compone.⁶ Oggi, tuttavia, esistono esami meno invasivi: la risonanza magnetica cardiaca rappresenta un'indagine strumentale particolarmente importante, anche se purtroppo non è in grado di distinguere tra le diverse forme di amiloidosi.

Più accurata nella diagnosi differenziale è la scintigrafia ossea, che permette di identificare i casi di amiloidosi cardiaca da transtiretina. Inoltre, la metodica è in grado di individuare depositi di TTR a uno stadio preclinico della malattia, quando ecocardiogramma, biomarcatori e talvolta risonanza magnetica risultano ancora normali. Nel sospetto di una forma da catene leggere (AL), invece, vengono effettuati ago aspirato e biopsia osteo-midollare.⁷ Infine, i test genetici sono fondamentali per distinguere tra l'amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type e la forma ereditaria. Se la ricerca di mutazioni nel gene della TTR dovesse essere negativa, a questo punto la diagnosi si indirizza verso la wild-type.⁸

5. Dunning JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. *Cardiac transthyretin amyloidosis*. Heart 2012;98:1546–54

6. Falk RH. *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. Circulation 2005; 27;112:2047–60 4

7. Merlini G, Palladini G. *Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:595–603

8. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. *Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017;70:991–1004

1.6 LE OPZIONI TERAPEUTICHE

In seguito alla diagnosi di amiloidosi cardiaca l'approccio terapeutico mira a migliorare la qualità di vita del paziente, trattando le complicanze della malattia. I pazienti tendono, in particolare, a trattenere i liquidi, per cui spesso vengono trattati con farmaci diuretici e generalmente viene raccomandato loro di assumere poca acqua e poco sale. Inoltre, si raccomanda la stretta supervisione di uno specialista cardiologo per ottimizzare la terapia dello scompenso cardiaco, così come le aritmie o i ritardi di conduzione eventualmente presenti.

Vi è poi un approccio più specifico per la malattia che interessa direttamente la transtiretina. Il trapianto di fegato o di cuore è stata la prima terapia efficace in alcuni tipi di amiloidosi da transtiretina ed è attualmente ancora eseguito in casi selezionati. Oggi, fortunatamente, sono in corso numerose ricerche per sviluppare farmaci specifici per l'amiloidosi cardiaca da transtiretina. La speranza è quindi che i pazienti che soffrono di questa malattia possano presto beneficiare di terapie specifiche.





1.7 UN ESEMPIO DI GESTIONE DEL PAZIENTE: L'AUSL DELLA ROMAGNA

In Italia sono poche le aziende sanitarie o i singoli presidi ospedalieri che si sono dotati di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per l'amiloidosi cardiaca. L'AUSL della Romagna l'ha fatto: il suo PDTA coinvolge tutta l'Azienda, con le sue 7 Cardiologie e i relativi ambulatori dedicati. Il documento è stato coordinato dalla Cardiologia dell'Ospedale “Infermi” di Rimini, ma è stato redatto in maniera congiunta da tutto il Dipartimento Cardiovascolare.

Il prof. Giancarlo Piovaccari, direttore del Dipartimento Cardiovascolare e dell'U.O. di Cardiologia, e la dr.ssa Samuela Carigi, medico dello stesso reparto, hanno spiegato i vantaggi di una simile organizzazione. *“L'amiloidosi cardiaca si sta delineando da alcuni anni come patologia non così rara, causa di scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata. Abbiamo messo a punto un percorso diagnostico terapeutico per aumentare la possibilità di intercettare questi pazienti e per migliorarne la cura. Riteniamo infatti che le ASL e forse anche le stesse Regioni dovrebbero istituire dei percorsi di rete chiari di diagnosi, follow-up e trattamento. Il documento, dedicato non solo alla cardiomiopatia amiloidotica, ma a tutte le cardiomiopatie, è pubblicato e consultabile sul sito dell'Azienda”*,^L sottolineano i medici.

“I pazienti vengono visti e presi in carico da ambulatori cardiologici dedicati alle cardiomiopatie e allo scompenso, e quindi seguiti da un team multidisciplinare. La prognosi per i pazienti è di circa 1 anno in caso di amiloidosi AL (ovvero determinata da una malattia del sangue), e di 2-3 anni se si tratta di una forma ATTR (amiloidosi conseguente a una produzione alterata di proteine dal fegato). La diagnosi precoce, però, può portare alla terapia per entrambe le forme. Come Cardiologia di Rimini, inoltre, è stato avviato – purtroppo in ritardo a causa della

L. 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

pandemia da COVID-19 – un protocollo di ricerca dedicato ai pazienti con la forma ATTR”, proseguono Piovaccari e Carigi.

“I punti principali sono quindi: effettuare una diagnosi precoce attraverso l’attivazione di percorsi come quello da noi creato nell’AUSL della Romagna, istituire un team composto da cardiologi e altri specialisti per la presa in carico dei pazienti (anche questo è previsto dal nostro percorso aziendale) e infine poter accedere a protocolli sperimentali”, concludono il prof. Piovaccari e la dr.ssa Carigi. “Questi tuttavia richiedono uno sforzo di personale e tempo non sempre percorribile in ospedali non universitari, per il carico di lavoro quotidiano e la scarsa presenza di figure come data manager a sostegno degli studi clinici”.





1.8 L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LOMBARDIA E DEL S. MATTEO DI PAVIA

Un altro esempio virtuoso è quello della Regione Lombardia, che si è dotata di diversi PDTA dedicati a numerose malattie rare: fra queste ci sono anche le amiloidosi sistemiche. A coordinare la stesura di questo PDTA è stato il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

“Le amiloidosi sono un gruppo di malattie caratterizzate dal deposito di sostanza amiloide in uno o più organi. Sono condizioni rare, ma meno di quanto ci si aspetti: al momento nel nostro presidio sono in cura circa 1.000 pazienti affetti da amiloidosi, l'80% dei quali presentano un interessamento cardiaco”, ha spiegato la dr.ssa Laura Obici, del Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche del San Matteo. “Le forme più frequenti sono l'amiloidosi AL (una forma acquisita causata da una immunoglobulina monoclonale che origina da un clone plasmacellulare midollare), l'amiloidosi da transtiretina wild-type (non ereditaria, un tempo chiamata amiloidosi cardiaca senile) e l'amiloidosi da transtiretina ereditaria. In tutte queste forme l'interessamento cardiaco è molto comune e ha rilevanti implicazioni prognostiche; ci sono poi altre forme ereditarie molto più rare, non causate dalla transtiretina ma da altre proteine, che possono interessare il cuore”.

I PDTA per le malattie rare sono un'iniziativa della Regione Lombardia e del Gruppo di lavoro Regionale Malattie Rare con il supporto del Centro di coordinamento regionale che ha sede presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Ranica (*Bergamo*). I documenti sono costantemente aggiornati dagli specialisti della rete regionale per le malattie rare. Il PDTA relativo alle



amiloidosi sistemiche è attualmente in fase di revisione in relazione alle importanti novità terapeutiche degli ultimi mesi per l'amiloidosi da transtiretina e l'amiloidosi AL. A breve sarà nuovamente disponibile sul sito dell'Istituto Mario Negri.^M

Il documento indica i requisiti necessari per una diagnosi accurata e completa di ogni forma di amiloidosi, descrive l'utilizzo dei diversi strumenti diagnostici (*l'istologia, gli studi genetici, la caratterizzazione biochimica del precursore*) e fornisce raccomandazioni riguardo alla gestione terapeutica, con indicazioni sulle terapie appropriate e sul supporto riabilitativo. Il PDTA, inoltre, è coerente con quanto pubblicato nel 2016 sulla rivista scientifica *Circulation* da un gruppo di esperti, tra cui membri del centro di Pavia (*Gillmore et al.*)⁹ e recepito dalle linee guida delle principali società scientifiche interessate. Infine, il documento ha valore anche dal punto di vista prescrittivo: si utilizza, infatti, anche come riferimento per la prescrizione dei farmaci secondo la normativa per le malattie rare.

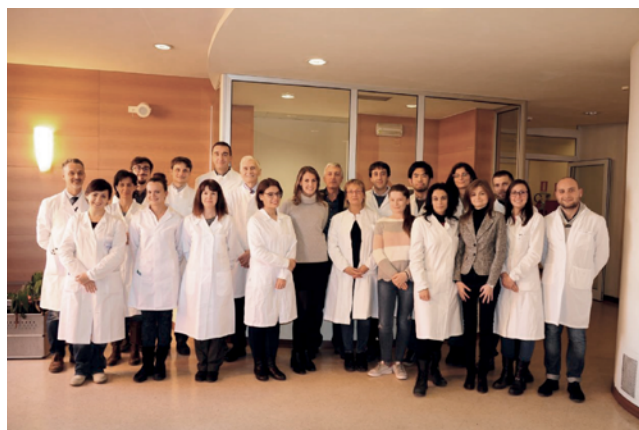
Coerentemente con quanto previsto dal PDTA regionale, per la caratterizzazione diagnostica e per definire la strategia terapeutica, presso il centro di Pavia è in uso da sempre un algoritmo diagnostico e terapeutico per l'amiloidosi AL e ora anche per l'amiloidosi da transtiretina. A partire da una valutazione clinica accurata, vengono scelti gli accertamenti diagnostici (*dal meno invasivo – ovviamente da preferire – al più invasivo*) come l'aspirato di grasso periumbelicale, la biopsia delle ghiandole salivari e la biopsia dell'organo interessato. L'indagine istopatologica deve essere integrata con gli studi gene-

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

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

tici, utili per ricercare la presenza di eventuali mutazioni patologiche, con la quantificazione del precursore amiloidogenico circolante, con la misurazione di biomarcatori cardiaci e con la scintigrafia con traccianti ossei come il DPD”, prosegue la dr.ssa Obici.

“L’integrazione della scintigrafia con DPD nell’algoritmo diagnostico rappresenta un indubbio vantaggio per l’inquadramento dell’amiloidosi da transtiretina wild-type, consentendo di arrivare alla diagnosi senza dover affrontare una biopsia, ma solo con esami non invasivi”, conclude la specialista. “L’obiettivo del PDTA è favorire il riconoscimento precoce e accurato dei pazienti con amiloidosi cardiaca, evitando di conseguenza ritardi diagnostici e potenziali errori terapeutici”.



CAPITOLO 2

Le esigenze dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca





2.1 LA VITA QUOTIDIANA DEI PAZIENTI

Le difficoltà vissute ogni giorno dai pazienti con amiloidosi cardiaca sono senza dubbio fisiche, ma spesso anche psicologiche. La malattia, infatti, influenza pesantemente la loro qualità di vita e rende più complicate o addirittura impossibili le normali attività quotidiane. Nella gran parte dei casi, il primo sintomo è la sindrome del tunnel carpale, che si manifesta nelle fasi iniziali della malattia – anticipando quindi di qualche anno la diagnosi – o in quelle successive. Il tunnel carpale è un canale del polso in cui passano il nervo mediano e i nove tendini flessori delle dita che vanno dall'avambraccio alla mano. L'aumento di pressione sul nervo o il suo schiacciamento sono all'origine di questa sindrome.

Altri sintomi frequenti sono quelli di tipo neuropatico: formicolii, crampi o dolore alle mani, ai piedi, alle braccia o alle gambe. Si può avere difficoltà, ad esempio, a tenere in mano una penna o un bicchiere, a usare le posate o ad abbottonare la camicia. Può verificarsi anche una pericolosa perdita di sensibilità: il paziente non avverte più il dolore o le sensazioni di caldo e freddo, e può andare incontro a incidenti anche nell'ambito domestico. L'insensibilità può essere profonda: è capitato, ad esempio, che un paziente abbia avvicinato troppo i piedi al camino acceso, procurandosi delle ustioni. Altri raccontano che persino tagliarsi le unghie, senza poter contare sulla sensazione di dolore, diventa problematico. Spesso a questi sintomi si associa un calo di peso incontrollato dovuto a malfassorbimento. Alcuni pazienti, infine, segnalano anche una riduzione o perdita del liquido seminale, vuoti di memoria e un senso di continuo affaticamento.

Nel caso dell'amiloidosi cardiaca, i sintomi (*che normalmente portano alla diagnosi di scompenso*) sono il fiato corto, l'astenia e le aritmie: fare poche rampe di scale diventa un'impresa, anche perché spesso i pazienti hanno problemi di deambulazione, e quindi la muscolatura delle gambe si indebolisce. I sintomi si sommano, e può essere difficile anche per la stessa persona affetta capire se la natura di un sintomo è cardiaca, neurologica o muscolare.



È molto interessante, in questo senso, la testimonianza di Francesco Tosi, 68 anni, affetto da amiloidosi cardiaca. *“Nella mia famiglia nessuno ha mai manifestato i sintomi dell’amiloidosi. Io ho avuto una vita sportiva piuttosto intensa: ho praticato varie attività, e in particolare il tennis, con prestazioni fisiche e cardiache decisamente buone. Tutto questo fino al 2012, quando mi sono reso conto di un progressivo calo nelle prestazioni, con aritmie ed extrasistole a riposo. I cardiologi consultati hanno sempre sottovalutato il problema, e anche nell’ottobre 2017 l’ecocardiogramma non ha rivelato nulla di particolare. Tuttavia, solo due mesi dopo, con esami più approfonditi i medici sono arrivati alla diagnosi di amiloidosi cardiaca”*, ha raccontato Tosi.

“Si tratta di una forma genetica della quale sembra esistere un solo caso in una famiglia scandinava: la mia condizione di scompenso cardiaco non è molto grave, ma mi ha sicuramente impedito di svolgere attività fisica. Finora la malattia non ha condizionato troppo profondamente la mia vita quotidiana e lavorativa, ma negli ultimi mesi la situazione è peggiorata, e fare degli sforzi o portare dei pesi è diventato un problema. Ciò nonostante, devo dire che ho conosciuto altri pazienti che hanno avuto una progressione della malattia molto più rapida e più grave della mia”, ha concluso Francesco Tosi.

2.2 LE RICHIESTE DELLE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

L'urgenza della diagnosi precoce è stata ritenuta da tutte le associazioni come il tema più importante. L'amiloidosi cardiaca è una malattia rapidamente progressiva, ma esistono delle iniziative e degli strumenti che possono essere creati o migliorati allo scopo di accorciare i tempi della diagnosi. La malattia deve essere riconosciuta agli albori, perché dopo soli cinque anni, qualunque intervento è ormai quasi inutile. Le associazioni hanno quindi suggerito alcune raccomandazioni.

A. Occorre aumentare il livello di conoscenza e consapevolezza della malattia e dei suoi sintomi

Le malattie sono migliaia, con i sintomi più disparati, ma qualunque disturbo il paziente abbia, il suo primo interlocutore, il primo filtro, è quasi sempre il medico di medicina generale. Anche nell'amiloidosi cardiaca questo professionista è una figura fondamentale per l'identificazione della malattia: potrebbe essere in grado di riconoscere il corollario di sintomi tipico della patologia, o ad esempio potrebbe essere al corrente della familiarità e indirizzare il paziente verso un'indagine genetica. Ma per avere il sospetto di amiloidosi è necessario sapere che esiste: bisogna quindi migliorare la conoscenza dell'amiloidosi cardiaca, prevedendo dei corsi di formazione diretti ai medici (*nello specifico cardiologi*), sia sul territorio che in ambito ospedaliero. Può essere utile anche la diffusione di materiale informativo, come la brochure sull'amiloidosi cardiaca da transtiretina realizzata dalla Fondazione Italiana per il Cuore, di cui alcune immagini compaiono nel presente documento.

B. È importante considerare con attenzione la storia clinica familiare del paziente e non sottovalutare sintomi anche modesti

Un'alleanza efficace tra cittadino/paziente e medico è fondamentale anche



per l'amiloidosi cardiaca, come per tutti gli aspetti della salute. Il cittadino/paziente deve imparare ad ascoltare il proprio corpo, a riconoscere i segni e i sintomi e a riferirli con precisione al medico, senza dare nulla per scontato: questo include anche la storia clinica familiare e gli interventi precedenti. Ad esempio, come abbiamo visto sopra, la sindrome del tunnel carpale (*con i relativi sintomi e l'eventuale intervento chirurgico*) spesso anticipa di qualche anno la manifestazione clinica dell'amiloidosi cardiaca. Conoscere la storia clinica del paziente è quindi fondamentale per il sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca.

C. I pazienti devono essere gestiti da un team multidisciplinare esperto

Dato che l'amiloidosi è una malattia multisistemica, è sempre necessaria la presenza di un team multidisciplinare esperto e strutturato. Le figure essenziali individuate dalle associazioni sono il cardiologo e il neurologo, e dato che i disturbi gastrointestinali e i problemi motori sono frequenti, è importante la presenza del gastroenterologo e del fisioterapista. Una piccola percentuale di pazienti ha problemi anche agli occhi, e pochi sono al corrente delle metodologie più recenti e all'avanguardia per salvaguardare la vista: per loro è necessario l'oculista. A completare il quadro del team che dovrebbe seguire il paziente, c'è il radiologo per effettuare la risonanza magnetica cardiaca, il medico di medicina nucleare per la scintigrafia e l'ematologo per la diagnosi differenziale con l'amiloidosi AL. Inoltre, non è semplice accettare una malattia così invalidante: sono quindi molto utili il supporto dello psicologo e la comprensione offerta dalle associazioni. Si tratta di un paziente complesso, bisognoso di una regia competente che lo guidi nel suo percorso e ne garantisca la continuità: gli specialisti devono confrontarsi e valutare i pro e i contro dei vari trattamenti e intervenire in tempi rapidi per agire sulla patologia prima che progredisca. È quindi importante snellire la burocrazia e consentire un rapido accesso dei pazienti alle visite specialistiche (*soprattutto quelle utili ad ottenere la prima diagnosi*) e agli esami strumentali (*in particolare la scin-*



tigrafia con tracciante osseo, l'ecocardiogramma e la risonanza magnetica), riducendo i tempi di attesa.

D. Le nuove terapie devono essere tempestivamente disponibili per i pazienti



Per un paziente con amiloidosi cardiaca il tempo è vita, e le associazioni ritengono che trascorra troppo tempo fra l'approvazione di un farmaco da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la sua effettiva disponibilità. In seguito al via libera dell'EMA, infatti, c'è un ulteriore passaggio: l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'AIFA, dopo la quale ci sono spesso altri ritardi – *evitabili* – a livello regionale. Ciò crea delle differenze fra le Regioni, dando luogo a una preoccupante disuniformità per quanto riguarda la tempistica della disponibilità dei farmaci. Questi tempi sono eccessivi (*da sei mesi a un anno e mezzo*), e i pazienti non possono permettersi di aspettare: chiedono pertanto che il percorso venga facilitato e velocizzato affinché tutti coloro che ne hanno bisogno possano avere quanto prima la disponibilità delle nuove terapie.

E. Gli strumenti da adottare: le linee guida diagnostico-terapeutiche, i PDTA e il registro dei pazienti

Le linee guida diagnostico-terapeutiche, i PDTA e il registro dei pazienti sono tutti strumenti che contribuiscono a migliorare i tempi della diagnosi e la corretta gestione, nonché a evitare gli sprechi e ad ottenere una buona clinical governance. Secondo le associazioni, la prima impellenza è che i medici abbiano delle linee guida precise e aggiornate sulla presa in carico e la gestione complessiva del paziente con amiloidosi cardiaca, a cura di un team di esperti appartenenti a diverse società scientifiche che possano sottoscriverle.

Una volta redatte queste raccomandazioni, valide a livello nazionale e possibilmente a livello europeo, le singole Regioni dovranno ispirarsi ad esse per met-



tere a punto un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. I PDTA sono strumenti che permettono di delineare, rispetto ad una o più patologie o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno di un'organizzazione e tra organizzazioni per la presa in carico del paziente e della sua famiglia nell'ambito della Gestione Integrata. Il PDTA prevede l'inserimento del paziente in un percorso diagnostico terapeutico assistenziale nel quale, a seconda dei bisogni e delle fasi della malattia, l'équipe definisce, in accordo con gli interessati, l'intervento più appropriato.

A questo proposito alcune utili indicazioni provengono dal 4^o Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) *"Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare"*,^N pubblicato nel novembre 2019. OSSFOR è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle politiche per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare, ed è stato fondato nel 2016 da un'iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (*Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità*) e della testata O.Ma.R. – Osservatorio Malattie Rare.

Si concorda, infine, sull'utilità di un terzo strumento, il registro dei pazienti (*un esempio è lo statunitense Amyloidosis Patient Registry*).^O I registri per le malattie rare hanno diverse funzioni: possono essere utilizzati, ad esempio, per stabilire le caratteristiche di base della malattia, in che modo viene gestita negli ospedali e quali sono gli esiti manifestati dagli individui. Sono utili anche per contribuire a misurare l'efficacia clinica dei trattamenti in ambienti di "mondo reale" e ad indagare sulla qualità della cura dei pazienti.^P Allo scopo di proseguire nella raccolta di queste informazioni, che offrono numerosi spunti per la ricerca e sono estremamente utili per le sperimentazioni cliniche, le associazioni auspicano una proficua e duratura collaborazione fra tutti i Centri di riferimento per l'amiloidosi cardiaca.

N. 4^o Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) "Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare" <http://www.osservatoriofarmaciorefani.it/wp-content/uploads/2019/11/QUADERNO-OSSFOR-WEB-1.pdf>

O. Amyloidosis Patient Registry <https://www.amyloidosisupport.org/registry>

P. EUPATI <https://eupati.eu/>

Conclusioni



Quando si scopre di avere una malattia, si vive sempre un senso di sbigottimento e di sconforto, e nel caso delle malattie rare questi sentimenti sono amplificati all'ennesima potenza. Il passo successivo è la ricerca di informazioni, ma spesso persino gli specialisti non sono realmente preparati e aggiornati sulle singole patologie rare: quelle conosciute ad oggi, infatti, sono circa 8.000, e di queste solo 300 hanno una cura.

In molti casi neppure il web aiuta i pazienti a capire qualcosa in più sulla loro malattia e sulla prognosi che potrebbe avere, né è utile a mettersi in contatto con le altre pochissime persone che affrontano la stessa condizione. L'amiloidosi cardiaca è una malattia complessa, però molte delle dinamiche che vivono i pazienti sono le stesse per tutti i malati rari:

- il ritardo diagnostico o addirittura, spesso, la mancata diagnosi
- le difficoltà nell'essere indirizzati a un centro di competenza
- le terapie, che in molti casi non ci sono e in altri sono insufficienti
- il senso di solitudine e di rassegnazione

L'ultimo punto può essere compensato dall'importantissimo ruolo delle associazioni, e a tal proposito diventa essenziale la coesione fra quelle dedicate a malattie simili. Il lavoro svolto nell'ambito dell'amiloidosi cardiaca da fAMY, Conacuore, Fondazione Italiana per il Cuore e UNIAMO è un esempio di collaborazione che ha messo a disposizione competenze ed esperienze di vita con un unico obiettivo: migliorare i tempi della diagnosi e di conseguenza la gestione complessiva del paziente e la sua qualità di vita.



Materiali e Metodi





L'Osservatorio Malattie Rare, nel mese di maggio 2020, ha organizzato una conference call conoscitiva con le associazioni coinvolte nel progetto.

Successivamente sono state effettuate delle interviste telefoniche che hanno riguardato la storia e le attività delle associazioni di primo livello, le esigenze dei pazienti e le proposte per migliorarne la gestione clinica e la qualità di vita. I temi emersi nelle interviste individuali sono stati poi approfonditi nel corso di due incontri in videoconferenza, registrati e moderati dallo staff di O.Ma.R: il primo si è svolto il 29 maggio e il secondo il 26 giugno 2020. A entrambi i meeting hanno preso parte uno o più rappresentanti di fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS, Conacuore, Fondazione Italiana per il Cuore e UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare. Nel corso della discussione sono state elencate alcune affermazioni ed è stato chiesto ai partecipanti se fossero d'accordo o meno, per poi esprimere le proprie riflessioni in merito. Inoltre, sono stati raccolti due contributi riguardo i PDTA in uso in Lombardia e in Emilia Romagna, rispettivamente dalla dr.ssa Laura Obici (*Centro di Riferimento per le Amiloidosi Sistemiche della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia*), dal prof. Giancarlo Piovaccari e dalla dr.ssa Samuela Carigi (*U.O. di Cardiologia dell'Ospedale "Infermi" di Rimini*). I contenuti raccolti sono stati infine condensati nel presente documento, che è stato letto e approvato da tutte le parti coinvolte.



**Chi sono
i partecipanti
al progetto**



fAMY – ASSOCIAZIONE ITALIANA AMILOIDOSI FAMILIARE ONLUS
<https://www.famy.it>

fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS è un'organizzazione non a scopo di lucro attiva dal 2013, finalizzata a promuovere iniziative di ricerca e solidarietà sociale per le persone che vivono con questa condizione. I principali scopi di fAMY sono tutelare i diritti dei malati affetti da amiloidosi familiare da transtiretina (ATTR) e informare la pubblica opinione sull'esistenza e la natura di questa patologia. L'associazione ha avviato un sito web per interagire con altre organizzazioni anche a livello mondiale, raccoglie fondi per sostenere la ricerca, divulga l'esistenza dei farmaci in grado di combattere l'amiloidosi e ne promuove l'utilizzo: è insomma un punto di riferimento per i pazienti e i loro familiari. Per conseguire questi obiettivi, fAMY si è avvalsa della preziosa collaborazione di un Comitato Scientifico, che ha fra i suoi membri alcuni dei maggiori esperti di amiloidosi a livello nazionale e internazionale, come il prof. Claudio Rapezzi dell'Ospedale S. Orsola di Bologna, la dr.ssa Laura Obici del Policlinico S. Matteo di Pavia, la dr.ssa Anna Mazzeo dell'AOU G. Martino di Messina e il dr. Fabrizio Salvi dell'Ospedale Bellaria di Bologna.



CONACUORE
<http://www.conacuore.it>

In Italia, setacciando il web, risultano 163 associazioni di cardiopatici. Il coordinamento di Conacuore, nato nel 1997, collabora proficuamente con quelle aderenti allo statuto e alla campagna "Noci del cuore". L'attenzione al cuore della persona si realizza in quattro finalità principali, realizzate in collaborazione con enti e istituzioni. La prima è la prevenzione a 360 gradi, a iniziare dall'età scolare: oltre alle proposte per una sana alimentazione e per una corretta informazione dei pazienti sul web, le associate svolgono campagne antifumo e per corretti stili di vita, produzione di calendari dedicati alle scuole, giornate del cuore, passeggiate, corsi di ginnastica, uscite sulla neve, aquagym. L'insegnamento delle funzioni del cuore e la prevenzione della malattia coronarica trovano uno strumento utile nelle diapositive scaricabili liberamente sul sito di Conacuore. La seconda è la miglior cura delle malattie cardiovascolari: dopo un ricovero o

un periodo di riabilitazione molte persone, riunite in associazione, si dedicano a raccolte fondi per fornire apparecchiature mediche agli ospedali. La terza è la promozione della ricerca e dell'aggiornamento: le associazioni che raccolgono fondi con la campagna *"Noci del cuore"* vengono sostenute per inviare giovani cardiologi e infermieri ai principali congressi cardiologici nazionali. La quarta è la lotta alla morte improvvisa: l'attenzione al problema si è concretizzata realizzando due video sul massaggio cardiaco e la rianimazione cardiopolmonare, visibili sul sito, oltre a mettere a confronto, per una libera scelta, i modelli di defibrillatori garantiti dall'FDA americana. Conacuore ha anche partecipato all'elaborazione della legge che regola l'uso dei defibrillatori, la strategia della loro diffusione e i relativi controlli nel tempo.



FONDAZIONE ITALIANA PER IL CUORE

<http://www.fondazionecuore.it>

La Fondazione Italiana per il Cuore (FIPC) nasce nel 1990 per volere dell'illustre scienziato Rodolfo Paoletti, sulla spinta dell'enorme successo della prima campagna educativa per la riduzione del colesterolo, svoltasi negli anni '80, e successivamente di quella sui trigliceridi come fattore di rischio. La FIPC è un ente senza scopo di lucro legalmente riconosciuto che opera su più fronti, con particolare attenzione per le malattie cardio-cerebrovascolari e la loro prevenzione. È membro di riferimento per l'Italia della World Heart Federation di Ginevra ed è membro attivo dello European Heart Network, con sede a Bruxelles. Insieme alla World Heart Federation e ad altri enti nazionali e sovranazionali partecipa alle attività della NCD Alliance, un network di oltre 2.000 organizzazioni rappresentanti la società civile, presenti in oltre 170 Paesi. Interagendo con società scientifiche nazionali e internazionali, svolge attività di diffusione degli aggiornamenti scientifici relativi alle malattie cardio-cerebrovascolari e facilita l'integrazione tra il mondo medico-scientifico, le istituzioni, le autorità e il pubblico per aiutare i cittadini a sviluppare attenzione e consapevolezza nei confronti di queste patologie, per la difesa della propria salute.





UNIAMO – FEDERAZIONE ITALIANA MALATTIE RARE

<http://www.uniamo.org>

UNIAMO è stata fondata nel 1999 per volontà di venti associazioni che avvertivano la necessità di unire gli sforzi e condividere problemi e soluzioni per alleviare la condizione di disorientamento, solitudine e dolore di chi è affetto da una malattia rara e dei suoi familiari. Oggi UNIAMO è un'associazione di promozione sociale che affilia un numero sempre crescente di organizzazioni regionali e nazionali. Rappresenta in Italia l'intera comunità delle persone con una malattia rara, stimata in circa 1.200.000 individui, attraverso azioni di advocacy e riconoscimenti a livello istituzionale nei tavoli di lavoro specifici. Sin dalla sua fondazione è Alleanza Nazionale di EURORDIS – Rare Diseases Europe,^Q organizzazione europea di rappresentanza delle persone con malattie rare, e coordina in Italia la Giornata delle Malattie Rare, istituita nel 2008 a livello europeo nel giorno più raro dell'anno – *il 29 febbraio* – e celebrata oggi in più di 60 Paesi in tutto il mondo.



OSSERVATORIO MALATTIE RARE

<https://www.osservatoriomalattierare.it>

L'Osservatorio Malattie Rare (O.Ma.R), edito da RARELAB Srl, rappresenta la prima e unica testata online e agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da dieci anni l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e la sua missione è produrre e far circolare un'informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder. La correttezza scientifica dell'Osservatorio Malattie Rare è assicurata da un accurato controllo delle fonti e dalla supervisione di un Comitato Scientifico composto dai maggiori esperti italiani del settore.

Bibliografia scientifica

1. Ital Heart J Suppl 2002; 3 (6): 590–597
2. 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
3. Ando Y., Coelho T., Berk J.L., et al. (2013). *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians*. Orphanet J Rare Dis 8:31
4. 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
5. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. *Cardiac transthyretin amyloidosis*. Heart 2012;98:1546–54
6. Falk RH. *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. Circulation 2005; 27;112:2047–60 4
7. Merlini G, Palladini G. *Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:595–603
8. 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
9. Gillmore J., Maurer M., Falk R. et al. (2016). *Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis*. Circulation. 133(24).





Letteratura grigia

A. Osservatorio Malattie Rare – Focus Amiloidosi

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi>

B. International Society of Amyloidosis (ISA)

<https://www.isaamyloidosis.org>

C. Osservatorio Malattie Rare – Focus Amiloidosi Cardiaca

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi-cardiaca>

D. Osservatorio Malattie Rare

<https://www.osservatoriomalattierare.it>

E. fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS

<https://www.famy.it>

F. Conacuore

<https://www.conacuore.it>

G. Fondazione Italiana per il Cuore

<http://www.fondazionecuore.it>

H. UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare

<http://www.uniamo.org>

I. AmiloidosiCardiaca.it

<https://www.amiloidosicardiaca.it>

L. 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

M. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – PDTA

<http://malattierare.marionegri.it/content/view/123>

N. 4° Quaderno dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) "Proposte di strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare"

<http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2019/11/QUADERNO-OSSFOR-WEB-1.pdf>

O. Amyloidosis Patient Registry

<https://www.amyloidosisupport.org/registry>

P. EUPATI

<https://eupati.eu/>

Q. EURORDIS

<https://www.eurordis.org>







