



**Gestione prestazioni sanitarie e coordinamento
e controllo delle reti cliniche**

Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la persona con cardiomiopatia e per la sua famiglia

Sommario

SOMMARIO2

METODOLOGIA DI LAVORO4

TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI.....5

PREMESSA7

SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE8

DESTINATARI9

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE10

EPIDEMIOLOGIA11

PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE ADULTO CON SOSPETTA CARDIOMIOPATIA12

 FASE INIZIALE: DIAGNOSI E PRESA IN CARICO12

GESTIONE DELLA FASE CRONICA.....20

 STRATEGIE DI FOLLOW UP20

 Rinnovo piano terapeutico22

 MULTIDISCIPLINARIETÀ NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON CARDIOMIOPATIA24

 PRESA IN CARICO ASSISTENZA DOMICILIARE INTEGRATA (ADI)24

 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ ALLE CURE PALLIATIVE SIMULTANEE25

TELEMEDICINA.....25

L’ORGANIZZAZIONE DELLA RETE REGIONALE PER LA GESTIONE DELLA CARDIOMIOPATIA27

IL TEST GENETICO29

CARDIOMIOPATIE E ATTIVITÀ FISICA30

PERCORSO DEL PAZIENTE PEDIATRICO CON CARDIOMIOPATIA CERTA O SOSPETTA32

 LA GESTIONE DELLA CARDIOMIOPATIA IN PEDIATRIA IN REGIONE32

INDICATORI38

 DATI EPIDEMIOLOGICI38

 INDICATORI DI PROCESSO.....38

 INDICATORI DI ESITO39

BIBLIOGRAFIA40

ALLEGATI41

| | |
|---|-----------|
| ALLEGATO 1. CRITERI DI APPROPRIATEZZA (RAO) PER VISITA CARDIOLOGICA..... | 42 |
| ALLEGATO 2. DESCRIZIONE DEGLI SPECIFICI QUADRI DI CARDIOMIOPATIA | 44 |
| <i>Cardiomiopatia Dilatativa e Cardiomiopatia del Ventricolo Sinistro Non Dilatata</i> | <i>44</i> |
| <i>Cardiomiopatia Aritmogena.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Cardiomiopatia Ipertrofica</i> | <i>49</i> |
| <i>Malattia di Anderson-Fabry</i> | <i>52</i> |
| <i>Amiloidosi.....</i> | <i>56</i> |
| <i>Cardiomiopatie restrittive</i> | <i>64</i> |
| ALLEGATO 3. ESAMI CLINICO-STRUMENTALI INDICATI NELLA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA..... | 67 |
| ALLEGATO 4. ATTIVITÀ DEL CARDIOLOGO SPECIALISTA IN CARDIOMIOPATIE NEL DETTAGLIO | 69 |
| ALLEGATO 5. TEST GENETICO E SCREENING FAMILIARE..... | 71 |
| ALLEGATO 6. SCALE DI VALUTAZIONE PER L'ATTIVAZIONE DELL'ASSISTENZA INTEGRATA DOMICILIARE..... | 72 |

Metodologia di lavoro

Il processo di elaborazione del PDTA si è sviluppato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione del gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;
2. ricerca della letteratura scientifica di riferimento;
3. valutazione delle prove scientifiche raccolte sulla base del sistema di *grading* presente nelle LG adottate;
4. definizione del PDTA tenendo conto della realtà regionale;
5. valutazione del documento elaborato con metodo AGREE II da parte di specialisti in materia esterni al gruppo di lavoro¹.

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici si è fatto riferimento al documento ARCS ["Modello per la gestione delle reti cliniche di patologia"](#).

Per la stesura del documento si è inoltre tenuto conto della normativa nazionale e regionale e della necessità di adattamento alla realtà locale delle Linee Guida.

Partendo dalle Linee Guida, che raccomandano quali interventi sanitari (what) dovrebbero essere prescritti, è stato stilato un percorso assistenziale condiviso, in cui è stato specificato:

Who: i professionisti responsabili;

Where: i diversi *setting* in cui viene erogato;

When: le tempistiche cliniche e organizzative;

How: la descrizione delle procedure operative.

Nel documento è assente la presenza di sponsor commerciali. La sua stesura ed implementazione risponde ai mandati istituzionali regionali.

I componenti del gruppo di lavoro che hanno redatto il PDTA dichiarano l'assenza di conflitto d'interesse.

Gli Autori riconoscono, comunque, l'importanza del giudizio del singolo professionista nella gestione di ciascuna specifica situazione, anche in base alle necessità individuali dei pazienti.

¹ AGREE- Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation II- Versione italiana a cura della Fondazione Gimbe

Terminologia e abbreviazioni

| | |
|--------|--|
| AHA | American Heart Association |
| AD | Autosomica Dominante |
| ADI | Assistenza Domiciliare Integrata |
| ACM | Cardiomiopatia Aritmogena |
| ACR | Arresto cardiorespiratorio |
| AS | Atrio Sinistro |
| AR | Autosomica Recessiva |
| ARVC | Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Destro |
| ASFO | Azienda sanitaria Friuli Occidentale |
| ASUGI | Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina |
| ASUFC | Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale |
| AV | Atrio-ventricolare |
| BEM | Biopsia Endomiocardica |
| BMI | Body Mass Index |
| CGF | Coronarografia |
| CMP | Cardiomiopatia |
| COT | Centrale operativa territoriale |
| CRT-D | Cardiac Resynchronization Therapy with a Defibrillator |
| DCM | Cardiomiopatia Dilatativa |
| ECD | EcoColorDoppler |
| HCM | Cardiomiopatia Ipertrofica |
| ICD | Implantable Cardioverter Defibrillator |
| IVS | Ipertrofia Ventricolare Sinistra |
| ECG | Elettrocardiogramma a 12 derivazioni |
| ESC | Società Europea di Cardiologia |
| FEVS | Frazione di Eiezione del Ventricolo sinistro |
| FLNC | Filamina C |
| FV | Fibrillazione Ventricolare |
| FEVsin | Frazione di Eiezione del Ventricolo Sinistro |
| IM | Insufficienza Mitralica |
| LG | Linee guida |

| | |
|--------|---|
| AHA | American Heart Association |
| LGE | Late Gadolinium Enhancement |
| LVOT | Tratto Efflusso Ventricolare Sinistro |
| MI | Morte Improvvisa |
| MOF | Multiple Organ Failure |
| NDLVC | Cardiomiopatia del ventricolo sinistro non dilatata |
| NYHA | New York Heart Association |
| PAI | Piano Assistenziale Integrato |
| PUA | Punto Unico di Accesso |
| PVC | Premature Ventricular Contraction |
| RCM | Cardiomiopatia restrittiva |
| RM-mdc | Risonanza Magnetica Cardiaca con Mezzo di contrasto |
| SAM | Systolic Anterior Motion |
| SC | Scompenso Cardiaco |
| SIA | Setto Interatriale |
| TCO | Trapianto Cardiaco |
| TVS | Tachicardia Ventricolare Sostenuta |
| TVNS | Tachicardia Ventricolare Non Sostenuta |
| VAD | Ventricular Assist Device |
| VD | Ventricolo Destro |
| VS | Ventricolo Sinistro |

Premessa

Le cardiomiopatie sono malattie primitive del miocardio con importante componente genetica.

Esordiscono in genere tra i 30 e i 50 anni e sono le più comuni cause di morte improvvisa e scompenso cardiaco nel giovane adulto. Le principali cardiomiopatie riscontrate nella pratica clinica sono la Cardiomiopia Dilatativa (DCM), la Cardiomiopia Non-dilatata del Ventricolo Sinistro (NDLVC), la Cardiomiopia Aritmogena (ACM) e la Cardiomiopia Ipertrofica (HCM). Nonostante il progresso delle conoscenze degli ultimi anni, reso possibile in particolare dalla diffusione di tecniche di Next Generation Sequencing per il sequenziamento genico e da metodiche di imaging avanzate come la Risonanza Magnetica Cardiaca, la diagnosi, l'inquadramento eziologico e la gestione delle cardiomiopatie rimangono complessi e per alcuni aspetti controversi.

Scopo e campo di applicazione

Scopo del documento è la descrizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) della Persona affetta da cardiomiopia garantendo uniformità nella gestione e presa in cura nelle varie fasi di malattia e negli specifici *setting* sull'intero territorio regionale e il miglioramento della *Patient Experience* attraverso la ridefinizione della rete assistenziale.

Il documento si pone di perseguire i seguenti obiettivi:

1. sensibilizzare i professionisti al riconoscimento di elementi anamnestici e sintomi precoci di cardiomiopatie, in modo da risultare tempestivi nella diagnosi;
2. offrire una risposta organica alla frammentazione della cura in modo da favorire a livello regionale la promozione e l'adozione di comportamenti condivisi e concordati;
3. migliorare l'appropriatezza e l'efficacia clinica;
4. favorire il miglioramento della qualità dei servizi offerti alla persona con cardiomiopia;
5. fornire alla persona con cardiomiopia e alla sua famiglia un intervento diagnostico-terapeutico il più precocemente possibile;
6. garantire un adeguato monitoraggio clinico-strumentale del paziente e della sua famiglia nel tempo.

Destinatari

Il presente documento è rivolto a tutti i professionisti sanitari della regione Friuli-Venezia Giulia che sono coinvolti nella cura del paziente affetto da cardiomiopia.

Nello specifico il documento è rivolto a:

- Medici di Medicina Generale/Pediatri di Libera Scelta;
- Cardiologi operanti in strutture territoriali ed ospedaliere non specializzate in Cardiomiopatie;
- Cardiologi che gestiscono le strutture di Riabilitazione cardiologica;
- Medici Ospedalieri non Cardiologi;
- Medici e Infermieri operanti negli Ambulatori dedicati a livello territoriale e ospedaliero, nei Distretti, nelle Case di Comunità, negli Ospedali di Comunità, nell'Assistenza domiciliare integrata e nella continuità assistenziale;
- Farmacisti
- Medici e personale tecnico dei Laboratori di Analisi Cliniche;
- Fisiatri e Fisioterapisti operanti nelle strutture riabilitative ospedaliere e ambulatoriali;
- Psicologi;
- Nutrizionisti e Dietisti;
- Operatori dei Dipartimenti di Prevenzione e Strutture di Igiene Pubblica;
- Operatori delle Direzioni Sanitarie delle Aziende per l'Assistenza Sanitaria;
- Associazioni Rappresentati pazienti.

Definizione e Classificazione delle Cardiomiopatie

Le cardiomiopatie sono malattie nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e/o funzionalmente anormale, in assenza di cause secondarie (malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologie valvolari o cardiopatie congenite) sufficienti a giustificare il grado di patologia osservata.

La classificazione vigente è quella elaborata dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) 2023 (1,2).

L'eterogeneità eziologica, l'interazione tra background genetico individuale ed ambientale e l'evoluzione nel tempo rende particolarmente complesso il management clinico di questi giovani pazienti e dei loro familiari.

Nel documento il percorso è proposto per le principali cardiomiopatie che si incontrano in clinica: la DCM, la NDLVC, la ACM, la HCM e le più comuni fenocopie come l'amiloidosi cardiaca e la malattia di Anderson Fabry e forme più rare, come le cardiomiopatie restrittive (vedi *allegato 2* per una trattazione più specifica di queste cardiomiopatie).

Epidemiologia

La prevalenza delle cardiomiopatie varia a seconda del tipo specifico e della popolazione studiata. La stima epidemiologica è spesso complicata dalla difficoltà nel diagnosticare le forme lievi o asintomatiche e dalla mancanza di registri epidemiologici specifici. Inoltre, la prevalenza di alcune varianti genetiche può variare significativamente tra le diverse popolazioni, influenzando la distribuzione geografica delle cardiomiopatie.

Ad oggi, non esiste un registro epidemiologico dedicato alle cardiomiopatie nella Regione Friuli Venezia Giulia. Tale lacuna è determinata da molteplici fattori, tra cui: assenza di codici di esenzione specifici; frammentazione dei dati tra le diverse Aziende sanitarie regionali che rende complesso unire e analizzare in modo omogeneo le informazioni relative a questa patologia; possibile sottostima dei casi con mancanza di un riferimento cardiologico sistematico (non tutti i pazienti con sospetta o confermata cardiomiopia vengono necessariamente seguiti da uno specialista cardiologo, soprattutto nella popolazione anziana). Questo PDTA può essere uno strumento per definire l'epidemiologia delle cardiomiopatie in Regione.

Di seguito si riportano i dati epidemiologici di Letteratura dei diversi fenotipi di cardiomiopia (1):

- La HCM è la cardiomiopia geneticamente determinata più frequente, con una prevalenza da studi che raggiunge lo 0.2% nella popolazione adulta e lo 0.029% nella popolazione pediatrica;
- La DCM è la seconda cardiomiopia più frequente tra le forme geneticamente determinate, ma raggiunge una prevalenza dello 0.4% nella popolazione adulta se si considerano le forme secondarie e del 0.026% nella popolazione pediatrica;
- La ACM del ventricolo destro ha una prevalenza dello 0.078% nella popolazione adulta;
- La cardiomiopia restrittiva (RCM) geneticamente determinata è una malattia estremamente rara, con una prevalenza dello 0.0003% nella popolazione pediatrica. Rientrano nelle cardiomiopatie restrittive alcune malattie considerate in passato rare ma che presentano una incidenza in rapida crescita, in particolare per l'amiloidosi cardiaca (vedi *allegato 2*);
- Non esistono ad oggi dati specifici sull'epidemiologia della NDLCV, ma i pazienti affetti sono stati precedentemente inclusi in coorti di DCM o ACM.

Percorso diagnostico-assistenziale del Paziente adulto con sospetta Cardiomiopatia

Fase iniziale: diagnosi e presa in carico

Il soggetto adulto con sospetta cardiomiopatia può entrare in contatto per la prima volta con la figura del Medico tramite percorsi che tra loro possono essere molto differenti:

- può afferire alle strutture di Medicina dello Sport, nel caso in cui svolga attività sportiva competitiva e no, o intenda iniziarla;
- può rivolgersi al Medico Competente, in occasione delle valutazioni per idoneità lavorativa;
- può fare riferimento al proprio Medico Curante o al proprio Pediatra di libera scelta;
- in caso di comparsa di sintomi, può accedere alle strutture assistenziali d'urgenza (Pronto Soccorso) o venire intercettato da Specialisti non Cardiologi.

In tutti i casi, è fondamentale valutare con accuratezza l'anamnesi familiare e personale del paziente, prestando attenzione e cercando attivamente le "red flags" specifiche per fascia d'età e patologia (vedi *tabella 1*). In particolar modo, vanno valorizzati una storia familiare positiva per cardiomiopatia, scompenso cardiaco o difetti di conduzione con necessità di impianto in giovane età di pacemaker/defibrillatore; una anamnesi personale o segni e sintomi di scompenso cardiaco, sia in giovane età che in età avanzata (in questo secondo caso, in particolare quando associato a concomitanti elementi sospetti per amiloidosi cardiaca), quadri sindromici o sospetti tali, riscontro di tracciati ECG patologici, alterazioni degli esami di laboratorio oppure storia di sincope verosimilmente cardiogena.

Medici di Medicina dello Sport o Medici Competenti possono avere accesso ad ulteriori indagini strumentali, parte dell'iter di inquadramento abituale del Paziente, quali ECG, Holter ECG e prove da sforzo. In questo contesto, va posta attenzione alle possibili alterazioni elettrocardiografiche peculiari, all'extrasistolia ventricolare frequente, specie se con morfologie sospette, alle forme ripetitive o inducibili da sforzo.

In considerazione del profilo di rischio del paziente e dell'eventuale presenza di sintomi, si configurano dei criteri di priorità riguardo il referral al Medico Cardiologo. Secondo il grado di sintomaticità e secondo la severità dei segni clinici del paziente, si rimanda l'eventuale indicazione ad un accesso urgente in Pronto Soccorso e il livello di priorità di visita cardiologica alle buone pratiche diagnostico-assistenziali prendendo come riferimento i criteri RAO ("Raggruppamenti di Attesa Omogenei") (*vedi allegato 1*).

Nel momento in cui si rilevano alterazioni agli accertamenti sopracitati e si constata un quadro di sospetta cardiomiopatia, il paziente va riferito per valutazione ambulatoriale al Medico Cardiologo, il quale si occuperà di confermare i dati già documentati e provvedere ad ulteriori accertamenti (se non già eseguiti), quali:

valutazione clinica, sintomatologica e laboratoristica del paziente;

- valutazione critica dell'elettrocardiogramma;
- valutazione ecocardiografica, con assesment della funzione ventricolare sinistra sia sistolica che diastolica, degli spessori parietali e della funzione ventricolare destra;
- valutazione del burden aritmico con Holter ECG (preferibilmente a 12 derivazioni), prestando attenzione in particolare alla presenza di frequente extrasistolia ventricolare e a fenomeni aritmici ripetuti, sia in condizione di riposo che da sforzo (con prova da sforzo o test Cardiopolmonare);
- in casi selezionati, risonanza magnetica cardiaca per definizione tissutale.

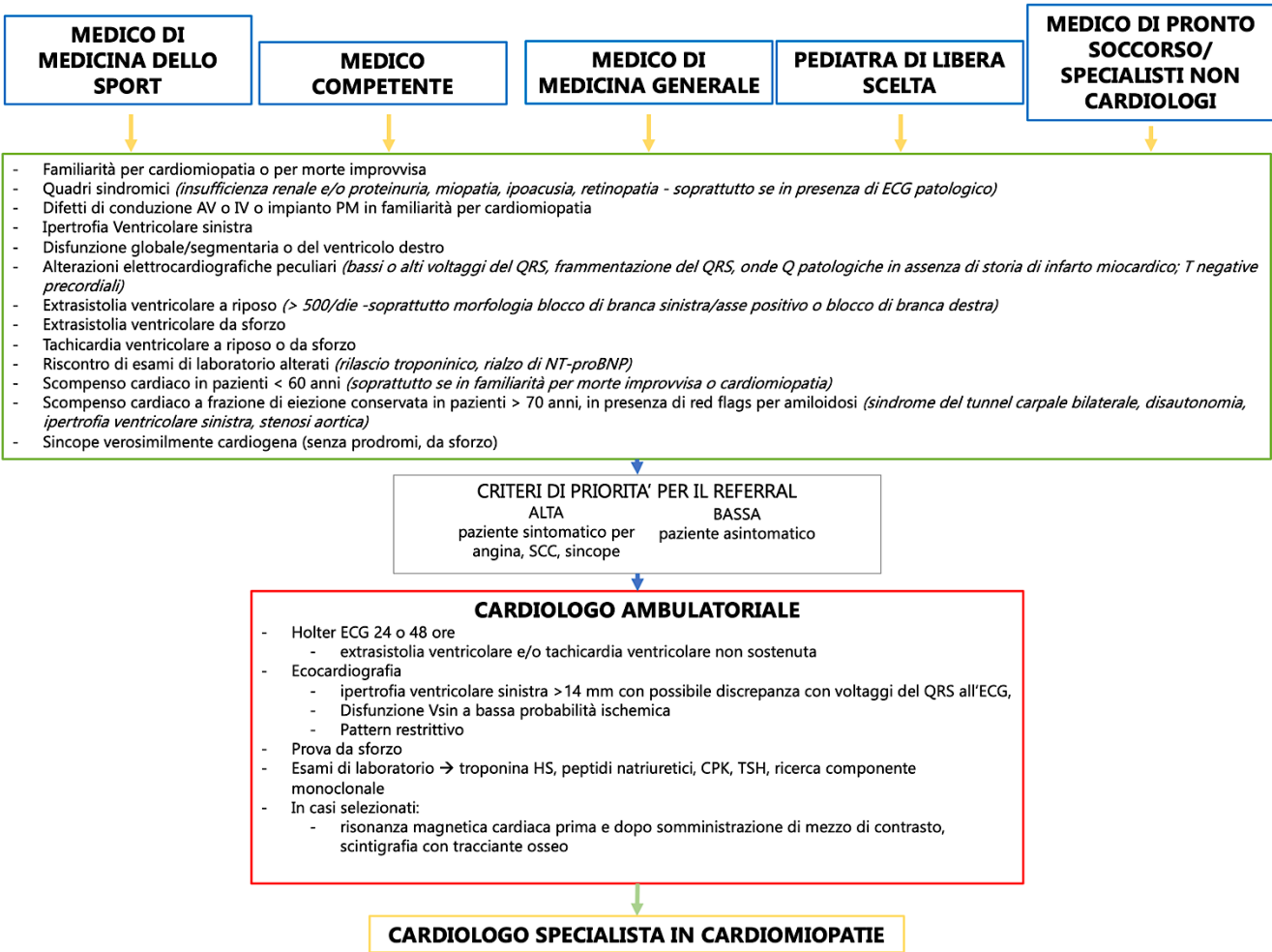
Tabella 1- Reperti suggestivi per cardiomiopatia e indagini di primo livello nel paziente adulto

| Reperti suggestivi per CMP | | |
|--|---|--|
| A - Reperti anamnestici e clinici | B - Reperti strumentali | C - Indagini di primo livello |
| <div><ul style="list-style-type: none">- Familiarità per cardiomiopatia o per morte improvvisa- Scompenso cardiaco in pazienti < 60 anni (<i>soprattutto se in familiarità per morte improvvisa o cardiomiopatia</i>)- Scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata in pazienti > 70 anni, in presenza di red flags per amiloidosi (<i>sindrome del tunnel carpale bilaterale, disautonomia, ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi aortica</i>)- Difetti di conduzione AV o IV o impianto PM in familiarità per cardiomiopatia- Sincope verosimilmente cardiogena (senza prodromi, da sforzo)- Quadri sindromici (<i>insufficienza renale e/o proteinuria, miopatia, ipoacusia, retinopatia - soprattutto se in presenza di ECG patologico</i>)</div> | <div><ul style="list-style-type: none">- ECG patologico o riscontro di esami di laboratorio alterati (<i>rilascio troponinico, rialzo di NT-proBNP</i>)- Extrasistolia ventricolare a riposo (> 500/die - <i>soprattutto morfologia blocco di branca sinistra/asse positivo o blocco di branca destra</i>)- Extrasistolia ventricolare da sforzo- Tachicardia ventricolare a riposo o da sforzo- Alterazioni elettrocardiografiche peculiari (<i>bassi o alti voltaggi del QRS, frammentazione del QRS, onde Q patologiche in assenza di storia di infarto miocardico; T negative precordiali</i>)</div> | <div><ul style="list-style-type: none">- Holter ECG 24 o 48 ore<ul style="list-style-type: none">- extrasistolia ventricolare e/o tachicardia ventricolare non sostenuta)- Ecocardiografia<ul style="list-style-type: none">- ipertrofia ventricolare sinistra >14 mm (eventualmente con discrepanza con voltaggi del QRS all'ECG), senza causa emodinamica- Disfunzione Vsin a scarsa probabilità ischemica- Pattern restrittivo- Prova da sforzo- Esami di laboratorio □ troponina HS, peptidi natriuretici, CPK, TSH, ricerca componente monoclonale- In casi selezionati: risonanza magnetica cardiaca prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto, scintigrafia con tracciante osseo</div> |

Il primo contatto con il Cardiologo specialista in Cardiomiopatie dovrà avvenire tramite teleconsulto su agenda dedicata. Questa opzione consente un'interazione in tempo reale tra i professionisti e una condivisione più rapida ed efficiente dei dati clinici, inclusi gli esami di imaging. La scelta delle successive modalità di gestione sarà valutata in accordo tra i due specialisti in base alla complessità del singolo caso.

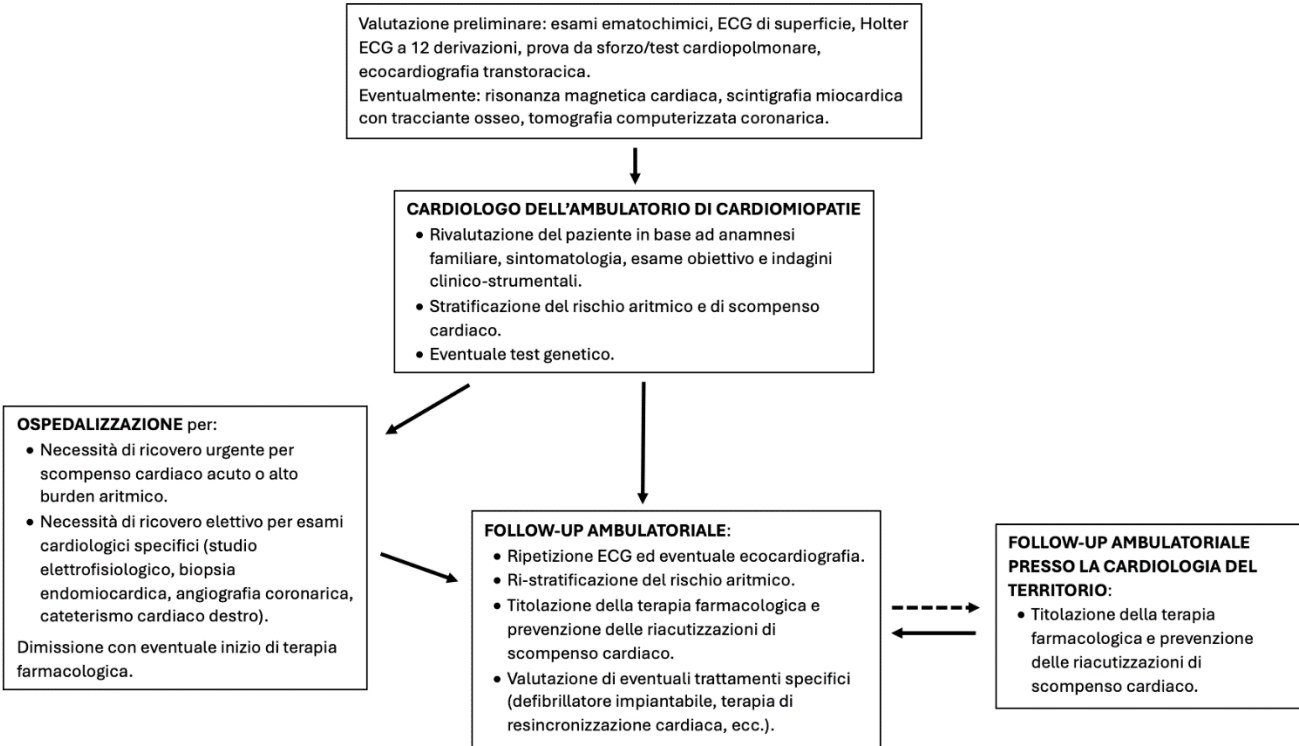
L'elenco degli esami clinico-strumentali indicati nella valutazione dei pazienti con cardiomiopia è riportato nell'allegato 3. Il Paziente che, alla fine dell'iter diagnostico, risulti molto probabilmente affetto da Cardiomiopia andrà riferito al Medico Cardiologo specialista in cardiomiopatie per ulteriori accertamenti.

Figura 1 - Percorso diagnostico-assistenziale del Paziente con sospetta Cardiomiopia



Il Cardiologo specialista in cardiomiopatie si occupa della stratificazione del rischio aritmico o di scompenso cardiaco, della valutazione del substrato genetico, dello screening familiare e del follow-up per eventuale necessità di strategie di gestione aritmica e di scompenso cardiaco avanzate (figura 2).

Figura 2 - Attività del Cardiologo specialista in Cardiomiopatie



Si distinguono tre classi di rischio:

- Rischio basso, con possibilità di follow-up nella Cardiologia territoriale;
 - Rischio intermedio, con follow-up condiviso tra Cardiologia territoriale e Cardiologo specialista in cardiomiopatie sulla base della patologia e dell’organizzazione locale della Cardiologia territoriale;
 - Rischio alto, con follow-up a carico del Cardiologo specialista in cardiomiopatie. Nei casi con possibile indicazione all’impianto di assistenza meccanica del circolo o di trapianto cardiaco, è possibile riferire il paziente agli Ambulatori regionali dedicati (presso ASUGI e ASFC per VAD, ASFC per il trapianto cardiaco).

Il medico specialista in cardiomiopatie svolge le proprie attività a livello prevalentemente ambulatoriale nei centri Hub. Ha come primo obiettivo quello di rivalutare il paziente a 360 gradi. Ruolo centrale è la raccolta della storia anamnestica, con particolare attenzione riguardo l’anamnesi familiare, sia per patologie cardiache e morti improvvise, sia per patologie extra-cardiache di cui è nota l’associazione con cardiomiopatie, per esempio le malattie muscolari; la compilazione di un albero genealogico aiuta il clinico nello studio della trasmissione della cardiopatia e nella gestione dei pazienti e dei loro familiari. Segue un’attenta valutazione dei sintomi riferiti dal paziente, con particolare attenzione verso la presenza di sincopi di origine cardiogena, in quanto la loro presenza si associa ad aumentato rischio di eventi

cardiaci maggiori nella maggior parte delle cardiomiopatie. Il riconoscimento di cause secondarie eliminabili di cardiomiopia risulta centrale per il trattamento specifico di malattia; un esempio è la cardiomiopia esotossica, in cui l'astinenza da etanolo può portare a recupero completo della funzione ventricolare. Infine, compiti del medico specialista in cardiomiopatie sono quelli di iniziare un'eventuale terapia specifica della malattia o della insufficienza cardiaca, e di impostare il follow-up, che può avvenire interamente nel Centro di riferimento Hub o in collaborazione con i Centri Spoke. Per una trattazione più approfondita del ruolo del Cardiologo specialista nella gestione del paziente con Cardiomiopia si veda l'*allegato 4*.

In *figura 3* è mostrato il percorso di diagnosi e presa in carico del paziente adulto con sospetta cardiomiopia. In *figura 4* è mostrato il percorso di presa in carico del paziente con instabilità clinica, con eventuale necessità di ospedalizzazione e cure avanzate.

Figura 3 - Percorso del paziente adulto con sospetta cardiomiopia

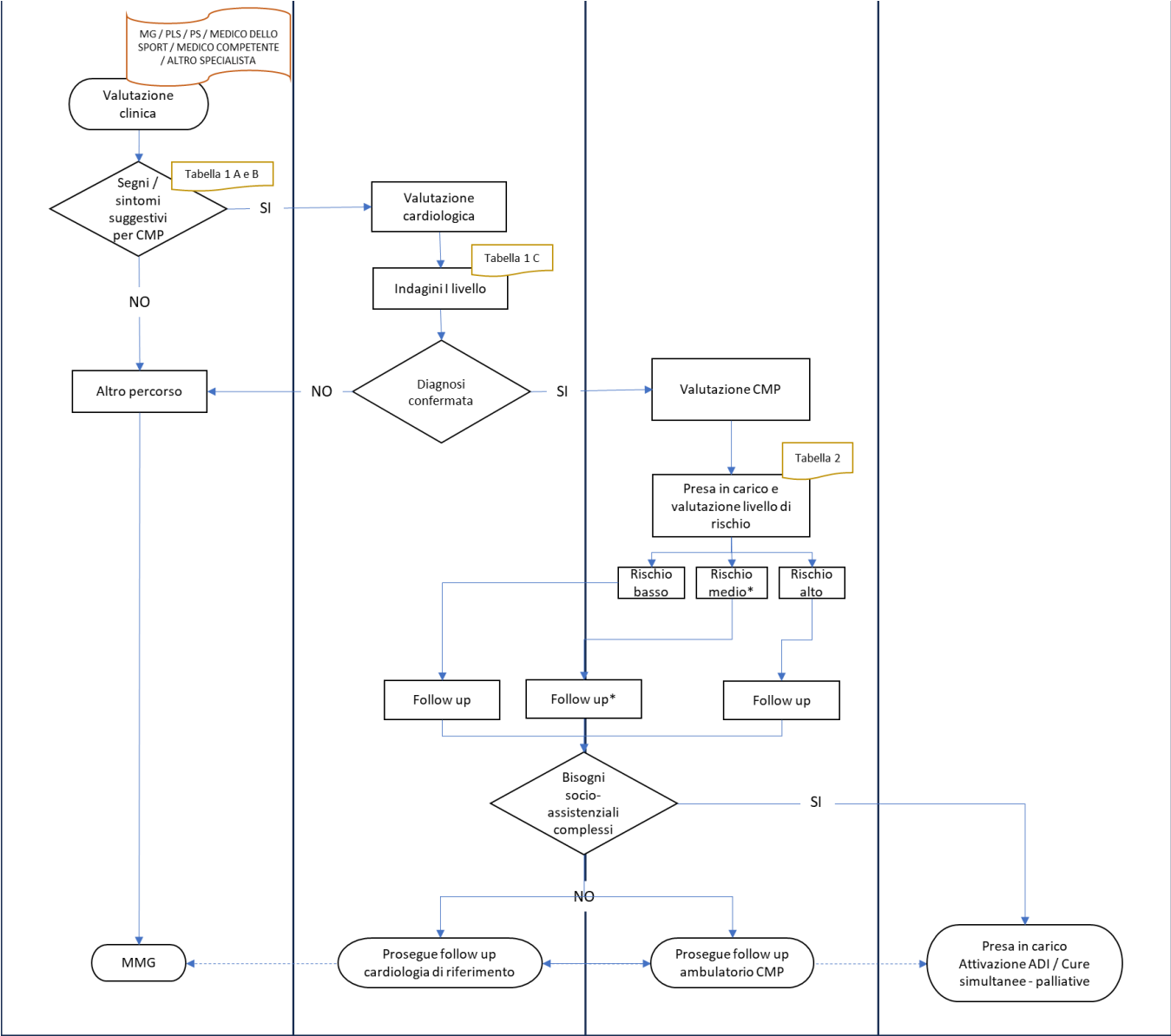


Figura 4 - Percorso del paziente adulto con cardiomiopia ed episodio di instabilità clinica

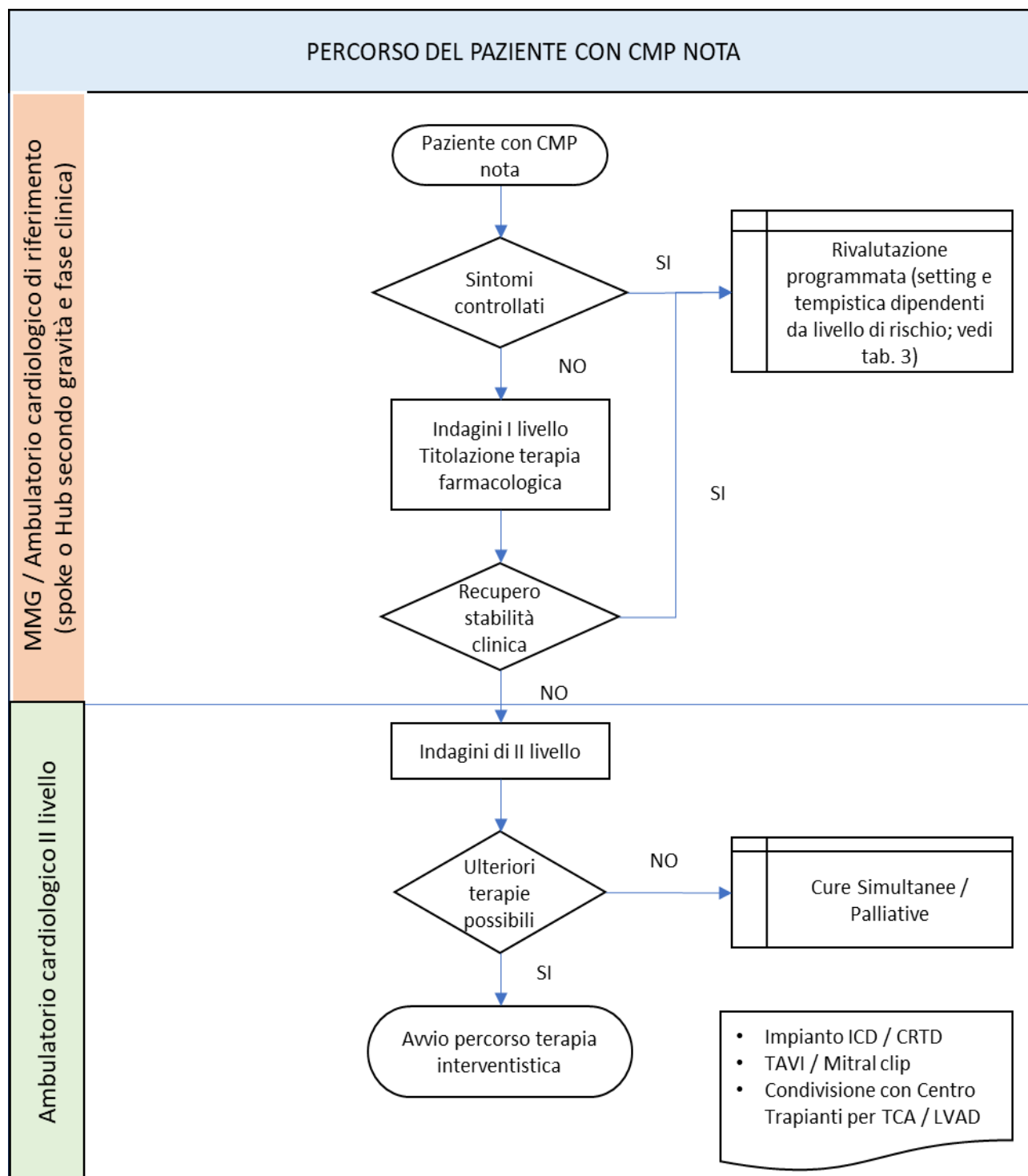


Tabella 2 - Matrice delle attività e responsabilità nella fase diagnostica e di presa in carico della persona adulta con cardiomiopatia

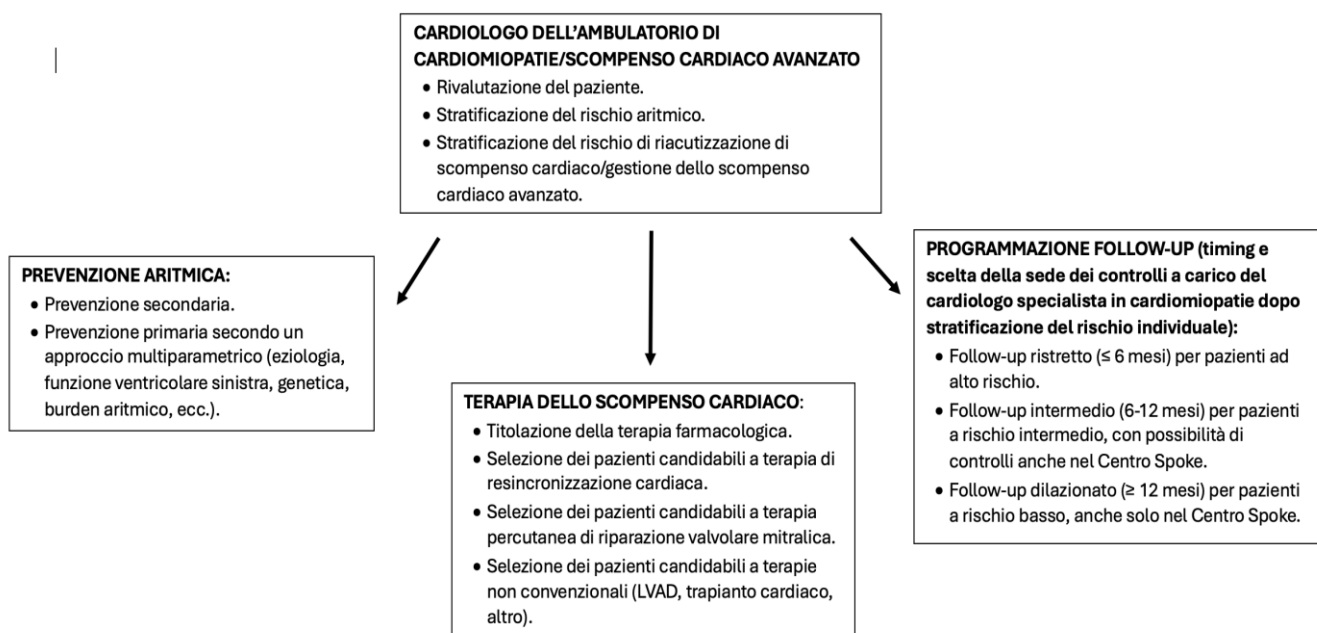
| Attività | Professionisti | Setting | Timing |
|--|--|--|--|
| Valutazione clinica iniziale del paziente <ul style="list-style-type: none">- Anamnesi, esame obiettivo e valutazione delle indagini strumentali.- Porre il sospetto di CMP quando appropriato- Valutare gli elementi clinici di instabilità / rischio- Definizione del percorso del paziente:<ul style="list-style-type: none">o Invio in Pronto Soccorso se instabilità clinica o rischio elevatoo Invio in visita cardiologica ambulatoriale | MMG Medico del lavoro/dello sport/ di PS/ specialista non cardiologo | Ambulatorio Domicilio del paziente | Prima valutazione Periodica a seconda dello stadio |
| Valutazione clinica cardiologica <ul style="list-style-type: none">- Valutazione clinica per confermare o escludere la sospetta cardiomiopatia (anamnesi focalizzata, esame obiettivo)- Prescrizione e valutazione esami diagnostici (si rimanda all'allegato 3)- Stratificazione del rischio aritmico e di scompenso cardiaco- Invio all'ambulatorio CMP se diagnosi sospetta o confermata | Cardiologo Infermiere ambulatoriale Personale tecnico | Ambulatorio cardiologico | Dopo la valutazione del MMG o altro Specialista |
| Valutazione clinica cardiologo esperto in Cardiomiopatie <ul style="list-style-type: none">- Valutazione clinica e conferma del sospetto diagnostico, eventuali esami di conferma della patologia e per la diagnosi eziologica- Impostazione dello schema terapeutico con eventuale prescrizione dei farmaci con necessità di piano terapeutico- Garantire tutte le informazioni utili al paziente e/o al caregiver (counselling)- Definire il percorso di cura appropriato al paziente, impostare un percorso multiprofessionale strutturato di follow-up e di presa in carico territoriale | Cardiologo specialista in cardiomiopatie Infermiere ambulatoriale Personale tecnico Patologo Genetista Altri specialisti in malattie rare in casi selezionati | Ambulatorio Cardiomiopatie Rete regionale malattie rare | Prima valutazione Periodica a seconda della classe di rischio |
| Attività di informazione formazione e supporto <ul style="list-style-type: none">- Educazione dietetica- Educazione farmacologica- Supporto psicologico | Infermiere Psicologo Dietista | | Prima valutazione Periodica a seconda della classe di rischio |

Gestione della fase cronica

Strategie di follow up

Il follow-up nell'ambulatorio cardiomiopatie e scompenso cardiaco deve essere correttamente strutturato ad ogni controllo cardiologico. Vanno decisi i tempi di follow-up, la necessità di ulteriori esami strumentali oltre alla visita e all'elettrocardiogramma, la possibilità di controlli unici o condivisi con i Centri Spoke. Contestualmente alla valutazione clinica dovrebbero essere ripetuti specifici esami di laboratorio, ECG, Holter-ECG 24h/48h, ecocardiogramma transtoracico oltre a ulteriori indagini, in base alle esigenze specifiche del paziente (es. biomarcatori, ecocardiogramma da sforzo, CPET). La *figura 5* sintetizza l'attività di follow-up nell'ambulatorio cardiomiopatie.

Figura 5 - Attività di follow-up nell'ambulatorio cardiomiopatie



Un regolare e strutturato follow-up è necessario per monitorare l'andamento della malattia, valutare i sintomi e stratificare periodicamente il rischio aritmico del paziente, che nel tempo può variare. Ad ogni controllo cardiologico, pertanto, è necessaria una rivalutazione del rischio aritmico, valutando l'indicazione all'impianto del defibrillatore automatico secondo le più recenti linee guida internazionali. L'indicazione all'impianto di defibrillatore in prevenzione primaria deve seguire un approccio multiparametrico, che consideri non solo la frazione d'eiezione ventricolare sinistra, ma anche l'eziologia, il genotipo, il burden aritmico, la presenza di accumulo tardivo di contrasto paramagnetico alla risonanza magnetica cardiaca, ecc.

Il rischio di progressione dell'insufficienza cardiaca è comune a tutte le cardiomiopatie e deve quindi essere preso in considerazione a ogni controllo cardiologico. La terapia farmacologica rappresenta il cardine del trattamento dello scompenso cardiaco e la sua titolazione deve essere perseguita, se possibile, a ogni visita, anche con l'eventuale condivisione con i Centri Spoke. Alcuni dei farmaci prescrivibili per la gestione dello scompenso cardiaco cronico o di specifiche forme di cardiomiopia necessitano di piano terapeutico (vedi *tabella 3*).

Tabella 3 - Farmaci per le Cardiomiopatie che necessitano del piano terapeutico

| Farmaci attualmente in commercio | Farmaci disponibili a breve termine |
|---|-------------------------------------|
| Sacubitril/Valsartan | Vutisiran*** |
| SGLT2 inibitori (Dapagliflozin, Empagliflozin) | Mavacamten**** |
| Vericiguat | |
| Tafamidis* | |
| Patisiran** | |
| Mexiletina | |
| Procainamide | |
| Patiomer | |
| Sodio zirconio ciclosilicato | |
| Anticoagulanti orali di nuova generazione | |
| <p>* Centri prescrittori Udine e Trieste.</p> <p>**Utilizzabile nell'ATTRm con fenotipo misto (cardio+neuro); centro prescrittore Udine.</p> <p>*** Prescrivibile nel prossimo futuro anche nella Cardiomiopia da TTR wild Type, attualmente limitato alla neuropatia amiloidotica isolata; centro prescrittore Udine.</p> <p>****Attualmente ad uso compassionevole; verrà immesso in commercio nel 2025, non ancora noti i centri prescrittori.</p> | |

Nei pazienti con persistenza di segni e/o sintomi di scompenso cardiaco nonostante terapia farmacologica ottimizzata, è indicato valutare l'indicazione a terapie non farmacologiche, come la resincronizzazione cardiaca, la riparazione mitralica percutanea con sistema MitraClip, o l'impianto di valvola aortica per via percutanea (TAVI) nell'amiloidosi cardiaca. In caso di scompenso cardiaco avanzato, il paziente deve essere valutato nei Centri di riferimento Hub, sia per un'alta competenza nella cura di questa condizione, sia per l'eventuale indicazione a terapie di supporto in caso di SC avanzato ed eventuale necessità di inserimento in lista TCO, settomiectomia chirurgica o alcolizzazione settale in caso di pazienti con HCM ostruttiva sintomatici per SC).

La cadenza del follow-up è variabile a seconda delle esigenze cliniche del singolo paziente e delle caratteristiche della specifica cardiomiopia (vedi *tabella 4*); la definizione delle tempistiche di follow-up

e della sede in cui effettuare i controlli è a carico del cardiologo specialista in cardiomiopatie, a seconda del livello di rischio in cui categorizzare ogni paziente. I pazienti ad alto rischio aritmico o di scompenso cardiaco vanno valutati frequentemente (≤ 6 mesi) nei Centri Hub. I pazienti a rischio intermedio vanno invece valutati con intervalli di 6-12 mesi, con possibilità di condivisione con i Centri Spoke per la titolazione della terapia farmacologica. I pazienti a rischio basso vanno rivalutati meno frequentemente (≥ 12 mesi), anche solo nei Centri Spoke, con possibilità di rivalutazione nei Centri Hub per esami specialistici, come il test genetico. Sono esempi di basso rischio i familiari con esame genetico negativo o pazienti con storia di miocardite senza disfunzione ventricolare, con basso burden aritmico e con ridotto o nullo accumulo tardivo di mezzo di contrasto alla risonanza magnetica cardiaca.

Tabella 4 - Modalità e tempistica delle visite di controllo

| | Tempistica del controllo | Responsabilità |
|-------------------|--------------------------|--|
| Basso | 12 mesi | Cardiologia territorio |
| Intermedio | 6 – 12 mesi | Cardiologia territorio / Cardiologia Hub |
| Alto | ≤ 6 mesi | Cardiologia Hub |

È inoltre fondamentale, nei pazienti con lunghi follow-up, valorizzare la comparsa di possibili concause di peggioramento della disfunzione ventricolare che possono entrare in gioco a distanza di decenni dall'esordio della cardiomiopia (coronaropatia, ipertensione arteriosa, abuso alcolico, miocardite intercorrente, etc.) e che, se non intercettate e corrette, condizionano negativamente la prognosi del paziente.

Rinnovo piano terapeutico

Nel caso sia necessario effettuare il rinnovo del piano terapeutico non in concomitanza con la visita di controllo programmata, la modalità corretta per registrare l'attività è l'utilizzo della prestazione "Visione esami".

Gli esami clinico-strumentali da effettuare alla visita basale e durante il follow-up dei pazienti con Cardiomiopia sono descritti nell'allegato 3.

Tabella 5 - Matrice delle attività nella presa in carico cronica del paziente adulto con cardiomiopatia

| Attività | Professionisti | Setting | Timing |
|--|--|---|---|
| Gestione territorio <ul style="list-style-type: none"> - Assicurare il monitoraggio dei pazienti con diagnosi nota e stabilità clinica con visite programmate in ambulatorio o a domicilio - Adeguare il trattamento terapeutico se durante il monitoraggio del paziente sono evidenti segni di peggioramento delle condizioni cliniche - Avviare un eventuale percorso di riabilitazione cardiologica - Inviare il paziente a consulenza specialistica in caso di cambiamenti del quadro clinico a lenta evolutività - Prendere visione delle valutazioni cardiologiche specialistiche effettuate nell'ambito del follow-up strutturato di patologia - Eventuale attivazione del Distretto in presenza di fragilità socioeconomica - Valutare le segnalazioni al Distretto (inviate dal sanitario che intercetta il paziente) per la predisposizione del PAI - Assicurare un rapporto stabile nel tempo con assistito e MMG - Espletare la funzione proattiva di richiamo dei pazienti e rilevare i parametri di follow-up (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione, peso corporeo, diuresi, respirazione e segni di affaticamento) - Verificare la aderenza del paziente al percorso e al regime alimentare - Segnalare eventuali instabilizzazioni al MMG o al cardiologo - Favorire il "patient empowerment" per l'autogestione di malattia (riconoscimento di segnali di allarme, autogestione del diuretico, aderenza terapeutica) - Effettuare interventi di educazione alla salute sugli stili di vita corretti - Facilitare l'esecuzione del percorso di follow-up e degli eventuali accertamenti, mantenendo contatti con il personale infermieristico dell'ambulatorio ospedaliero e il MMG - Attivare gli strumenti disponibili di telemedicina per i casi selezionati (follow-up telefonici, televisita, teleconsulto, telemonitoraggio) | MMG Infermiere distretto Fisioterapista Assistente sociale Cure palliative e simultanee Dietista Psicologo | Ambulatorio Domicilio del paziente | Periodica a seconda della classe di rischio |
| Valutazione clinica cardiologica <ul style="list-style-type: none"> - Valutare la stabilità del quadro clinico cardiologico - Riconsiderare l'indicazione alla valutazione clinica del cardiologo esperto in Cardiomiopatie nei pazienti con peggioramento del quadro clinico | Cardiologo Infermiere Personale tecnico | Ambulatorio cardiologico | |
| Valutazione clinica cardiologo esperto in Cardiomiopatie <ul style="list-style-type: none"> - Riconsiderare la diagnosi eziologica e la presenza di eventuali fattori aggravanti - Aggiornare lo schema terapeutico - Garantire tutte le informazioni utili al paziente e/o al caregiver - Valutare il percorso di riabilitazione cardiologica (post-instabilizzazione scompenso cardiaco, post impianto device, pre- e post-TCO) | Cardiologo specialista in cardiomiopatie Infermiere ambulatoriale Personale tecnico Fisioterapista | Ambulatorio cardiomiopatie Ambulatorio scompenso cardiaco avanzato/VAD | |

Multidisciplinarietà nella gestione del paziente con cardiomiopia

Per il cardiologo che si occupa di cardiomiopatie, è necessario non perdere di vista la complessità clinica di questi pazienti. In ogni Centro di Riferimento per le cardiomiopatie appare cruciale la realizzazione di una rete multidisciplinare ove il cardiologo clinico lavori interagendo costantemente con diversi specialisti (genetisti, esperti di imaging, cardiologi interventisti, cardiocirurghi, specialisti dedicati ad altri organi come il neurologo, il nefrologo, il reumatologo e il dermatologo e altri), che prendano parte attiva alla gestione del paziente e alle decisioni terapeutiche.

Oltre che dal personale medico, un ruolo assistenziale non di secondaria importanza è svolto da altre figure professionali: un team dedicato di infermieri e psicologi svolge un delicato compito di supporto ai pazienti e alle loro famiglie. Inoltre, le dietiste danno l'indicazione a stili alimentari sani e i fisioterapisti all'interno delle strutture riabilitative avviano il recupero funzionale nelle diverse fasi: I ospedaliera, II nelle strutture riabilitative ambulatoriali e III nella fase di mantenimento dell'attività fisica.

La diagnosi di cardiomiopia viene posta non di rado in giovane età e spesso comporta delle modifiche drastiche allo stile di vita (necessità di astensione dall'attività sportiva, assunzione quotidiana di terapie, possibilità di trasmissione di mutazioni genetiche nei discendenti), influenzando decisioni lavorative, sociali e prospettive future del paziente e, non di rado, dei parenti. Al paziente deve essere dunque garantito un costante supporto psicologico ed egli deve essere guidato da personale competente per poter prendere parte in maniera attiva alle decisioni che riguardano la sua salute (impianto di dispositivi, interventi invasivi, VAD, TCO).

Presa in carico Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)

Secondo quanto previsto dai LEA, il Servizio Sanitario Nazionale garantisce alle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o esiti delle stesse, percorsi assistenziali a domicilio costituiti dall'insieme organizzato di trattamenti medici, riabilitativi, infermieristici e di aiuto infermieristico necessari per:

- stabilizzare il quadro clinico;
- limitare il declino funzionale;
- migliorare la qualità della vita.

Il percorso per la presa in carico viene attualmente declinato secondo le procedure attivate dalle singole aziende.

Tali procedure saranno aggiornate in coerenza con i documenti regionali relativi alla nuova organizzazione del territorio comprendente l'attivazione degli Ospedali di Comunità.

Criteri di eleggibilità alle cure palliative simultanee

In condizioni di complessità associate alle fasi avanzate o terminali di malattia, nelle quali l'attività dello specialista cardiologo può essere vantaggiosamente affiancata da quella del medico palliativista, viene attivato il percorso cure palliative simultanee. In particolare, la presenza di refrattarietà ai trattamenti esclusivamente cardiologici può trarre agio da una terapia di controllo del sintomo. Il percorso di presa in carico da parte delle cure palliative simultanee avverrà con le modalità che verranno indicate dallo specifico PDTA in fase di definizione.

Nei pazienti con cardiomiopatia in fase avanzata, terminale o in fine vita, può rendersi anche necessario l'uso della sedazione palliativa, specialmente durante ospedalizzazione presso l'Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, dove i pazienti possono essere affetti da condizioni critiche legate a problemi gravi di scompenso cardiaco o aritmie E PRESENTARE SINTOMI REFRATTARI. La sedazione palliativa prevede, il supporto da parte dello specialista palliativista.

Si rinvia al PDTA dello scompenso cardiaco per l'attivazione di un percorso co-gestito da parte di un team multidisciplinare di cure palliative integrate, atte alla semplificazione ed ottimizzazione della terapia medica, al trattamento di dolore/dispnea e altri sintomi difficili, al supporto nutrizionale, al supporto psicologico a paziente e familiari, alla discussione multidisciplinare sulla gestione di device; ALLA PIANIFICAZIONE CONDIVISA DELLE CURE (LEGGE 219/17).

Per approfondimento si rinvia al "Documento di consenso sulle cure palliative in ambito cardiologico a cura del Gruppo di Lavoro congiunto della Società Italiana di Cardiologia (SIC) e della Società Italiana di Cure Palliative (SICP)" e al Position Statement dell'European Association for Palliative Care.

Telemedicina

L'utilizzo della telemedicina riveste una funzione fondamentale nel garantire al paziente cure adeguate in quanto permette di ridurre gli attuali divari geografici e territoriali, garantire una migliore «esperienza di cura» per gli assistiti e migliorare l'efficacia e l'efficienza dei sistemi sanitari regionali tramite la promozione dell'assistenza domiciliare e di protocolli di monitoraggio da remoto.

Al momento attuale sono in fase di implementazione i sistemi informatici per l'utilizzo della telemedicina nel contesto ospedaliero e territoriale.

Nell'ambito della gestione multidisciplinare del paziente devono essere sviluppate le potenzialità offerte dalla telemedicina (televisita, teleassistenza, teleconsulto e telemonitoraggio) con modalità efficienti e innovative.

Tabella 6 - Matrice delle responsabilità nella gestione del paziente con cardiomiopatia nota

| Attività | MMG | Cardiologia territorio | Amb. CMP | Riab. cardiologi ca | ADI | Cure palliative |
|---|-----|---------------------------|-------------|---------------------------|-----|--------------------|
| Monitoraggio clinico | R | R | R | I | C | I |
| Gestione terapia farmacologica specifica | R | R | R | I | C | I |
| Piano Socio-assistenza Integrato (PAI) | R | R | C | R | R | C |
| Piano Riabilitativo Individuale (PRI) | I | I | I | R | C | I |
| Verifica aderenza piano terapeutico (farmacologico, alimentare, riabilitativo) | R | R | R | R | R | R |
| Educazione, ed empowerment del paziente | R | R | R | C | R | C |
| Valutazione indicazione a terapia interventistica | I | I | R | I | I | I |
| Legenda: C: collabora; I: informato; R: responsabile | | | | | | |

L'organizzazione della rete regionale per la gestione della cardiomiopia

Per una corretta gestione dei pazienti con cardiomiopia, è necessario che ci sia uno stretto rapporto di collaborazione tra i clinici responsabili della prima fase di sospetto e riconoscimento della patologia ed i centri che cooperano sul territorio, attraverso la creazione di una rete "Hub-Spoke". Ciò permette di ottimizzare le risorse e assicura una migliore gestione dei pazienti, ai quali è garantito un percorso standardizzato ma al tempo stesso personalizzato, che tenga conto delle peculiarità individuali e della cardiomiopia. All'interno della rete, i compiti assistenziali sono condivisi tra le varie realtà, ma al tempo stesso sono specifici a seconda che si tratti di un Centro di Riferimento per Cardiomiopatie ("Centro Hub") o un Centro periferico di primo inquadramento e follow-up ("Centro Spoke"). I centri Hub saranno a loro volta divisi in "Hub di primo livello" e "Hub di secondo livello".

Si identificano come centri Hub di primo livello le strutture assistenziali che:

- dispongono di personale qualificato nella gestione del paziente con Cardiomiopia;
- dispongono di personale qualificato nell'esecuzione, condivisione ed interpretazione degli esami strumentali di II livello non invasivi (risonanza magnetica cardiaca, scintigrafia miocardica, PET, CPET) e invasivi non specifici per cardiomiopia (coronarografia, cateterismo destro, impianto di ICD e CRT-D);

L'Hub di primo livello, quando presente, si pone come centro intermedio e di comunicazione tra il centro Spoke e l'Hub di secondo livello. Si identificano come centri Hub di secondo livello le strutture assistenziali che, in aggiunta al primo livello:

- dispongono di personale qualificato nell'esecuzione ed interpretazione di esami strumentali non invasivi specifici per cardiomiopia (PET, CPET) e invasivi specifici per cardiomiopia (biopsia endomiocardica con patologo cardiovascolare dedicato);
- dispongono di personale qualificato nell'esecuzione di procedure interventistiche complesse (impianto ICD/CRTD, impianto di TAVI o Mitraclip, supporto meccanico al circolo e/o trapianto cardiaco);
- possibilità di analisi genetica, counseling e team multidisciplinare di supporto.

Si identificano come centri Spoke le strutture assistenziali che non dispongono della possibilità di eseguire le sopracitate indagini/procedure.

A livello regionale, i centri Hub di primo livello individuati sono l'Ospedale Santa Maria degli Angeli (Pordenone). I centri Hub di secondo livello individuati sono l'Ospedale Santa Maria della Misericordia (Udine), l'Ospedale di Cattinara (Trieste) (vedi *tabella 7*).

Tabella 7 - Presidi Ospedalieri Hub e Spoke e strutture territoriali regionali che concorrono alla presa in carico e gestione del paziente con diagnosi sospetta o accertata di cardiomiopatia

| | Presidi ospedalieri Hub di II livello | Presidi ospedalieri Hub di I livello | Presidi ospedalieri Spoke | Strutture territoriali Spoke |
|-------|---|--------------------------------------|---|--|
| ASUGI | Cattinara di Trieste | | Gorizia - Monfalcone | AFT, CAP- MGI, Distretti, Cardiologie, Riabilitazione Cardiologica, RSA delle province di Gorizia e Trieste SC Patologie Cardiovascolari Trieste Privato convenzionato |
| ASFO | | S. Maria degli Angeli di Pordenone | San Vito al Tagliamento - Spilimbergo | AFT, CAP- MGI, Distretti, Cardiologie, Riabilitazione Cardiologica, RSA della provincia di Pordenone Privato convenzionato |
| ASUFC | Santa Maria della Misericordia di Udine | | Latisana – Palmanova San Daniele del Friuli - Tolmezzo | AFT, CAP- MGI, Distretti, Cardiologie, Riabilitazione Cardiologica, RSA della provincia di Udine Privato convenzionato |

Il test genetico

Il test genetico ha il compito di rafforzare una diagnosi definita e non deve sostituirsi a metodiche diagnostiche di primo e secondo livello, di per sé sono sufficienti per porre diagnosi certa.

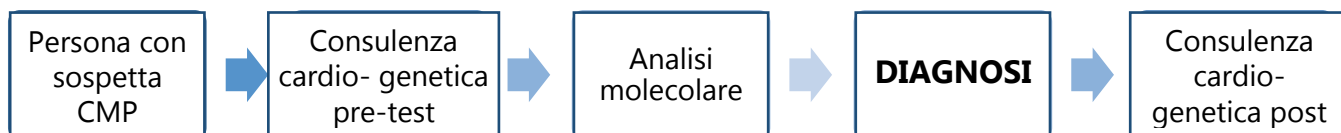
Esso è tuttavia spesso determinante per ottenere informazioni eziologiche e permettere una precoce identificazione di familiari portatori di mutazioni. È inoltre utile strumento per la stratificazione prognostica e del rischio aritmico.

Le attuali tecniche di sequenziamento prevedono l'utilizzo più metodiche (*Next Generation Sequencing, Sanger, studio dell'esoma, WGS* – a seconda delle caratteristiche del paziente, della disponibilità di test validati e del progresso in ambito di genomica). Ad oggi sono disponibili specifici pannelli di geni volti a ottimizzare la probabilità di identificare le mutazioni patogene, al contempo riducendo il riscontro di varianti di incerto significato, di difficile interpretazione clinica.

Poiché il risultato del test non è di univoca interpretazione, la presenza di un *team* multidisciplinare cardio-genetico con esperienza in ambito di cardiomiopatie e sindromi ad esse correlate, è fondamentale per l'interpretazione dell'esito.

Per una descrizione dettagliata dell'approccio al test genetico e allo screening familiare durante la visita specialistica, in termini anche di tempistica di esecuzione del test e implicazioni del suo risultato sulla frequenza del follow-up clinico nei familiari, si faccia riferimento all'*allegato 5*.

Figura 6 - Percorso di presa in carico prima e dopo il test genetico nel paziente con sospetta cardiomiopatia



Cardiomiopatie e attività fisica

In caso di diagnosi di Cardiomiopatia le LG internazionali (1) raccomandano un'attività fisica lieve-moderata in tutti i soggetti abili dopo un'attenta valutazione del rischio individuale. L'attività fisica intensa è generalmente sconsigliata e a volte controindicata. Recenti studi sembrano dimostrare come una moderata attività fisica possa avere effetti benefici nei pazienti con HCM in termini di capacità funzionale (migliore VO2 picco), qualità della vita e controllo delle aritmie (3), senza determinare un aumento di aritmie sostenute. L'esercizio ad elevata intensità fisica e gli sport competitivi possono essere considerati nella HCM in caso di pazienti asintomatici con HCM in forma lieve a basso rischio e senza ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro a riposo o dopo manovra evocativa/sforzo né evidenza di aritmie indotte dallo sforzo (raccomandazione IIb, livello B).

Anche nei pazienti con DCM l'avvio di una moderata attività fisica consente di migliorare la tolleranza allo sforzo (misurata con VO2 di picco), la qualità della vita e la funzione ventricolare sinistra. Nei soggetti affetti da DCM e NDLVC l'attività fisica, anche quella ad elevata intensità, potrebbe essere considerata in caso di test genetico positivo ma fenotipo negativo, ad eccezione delle varianti patogenetiche LMNA e TMEM43 (raccomandazione IIa, livello C).

Solide evidenze, anche derivate da studi sperimentali su topi con mutazioni desmosomiali, dimostrano che in pazienti con ACM lo sport favorisce la progressione di malattia e lo sviluppo di disfunzione ventricolare e che il principale fattore sfavorevole è rappresentato dall'intensità dell'attività fisica piuttosto che dalla sua durata. Nella ACM l'attività fisica moderata-intensa è controindicata e va sconsigliata anche nei soggetti con genotipo positivo e fenotipo negativo.

In caso di miocardite, l'attività fisica è controindicata per almeno sei mesi dall'insorgenza dei sintomi, sia negli atleti che nei non atleti; successivamente, l'eventuale idoneità viene valutata caso per caso, dopo gli opportuni accertamenti clinico-strumentali.

La prescrizione di attività fisica nel paziente con CMP dovrebbe essere personalizzata sulla base dei fattori genetici, clinici e strumentali e dopo l'esecuzione del test cardiopolmonare per l'identificazione della soglia aerobia. Dall'analisi di tutti i fattori si stabiliscono frequenza, intensità, tempo, tipo, volume e progressione dell'esercizio ("FITT-VP model"). È comunque indicato l'avvio dell'attività fisica in pazienti con cardiomiopatia già stratificati e all'interno delle strutture di riabilitazione cardiologica con disponibilità di monitoraggio telemetrico, defibrillatore e personale sanitario addestrato alle urgenze.

La riabilitazione cardiologica nel paziente con scompenso cardiaco a funzione ventricolare ridotta determina un miglioramento della tolleranza allo sforzo, della qualità della vita e riduce le re-ospedalizzazioni.

Il razionale che sta alla base dell'astensione dall'attività fisica trova ragione nella stimolazione adrenergica correlata allo sport. La scarica adrenergica è responsabile dell'innescare di aritmie, spesso fatali, nei pazienti

con substrato anatomopatologico favorevole; infatti, gli atleti affetti da malattie strutturali del miocardio muoiono improvvisamente prevalentemente durante l'attività fisica.

Come già ricordato, talvolta la MI può essere la prima manifestazione di malattia cardiaca misconosciuta. Il delicato compito del Cardiologo clinico sta nel differenziare i fisiologici adattamenti morfo-funzionali che avvengono negli sportivi in risposta all'attività fisica riscontrati durante accertamenti eseguiti perlopiù nel corso di screening e visite per idoneità sportiva, da quadri precoci e talvolta subdoli di malattia e da segni clinici di elevato sospetto meritevoli di approfondimento.

Le evidenze di letteratura sono meno solide riguardo l'idoneità agonistica ai familiari di pazienti con cardiomiopatia genotipo-positivi e fenotipo-negativi.

Con tale premessa, l'attività agonistica è sconsigliata nei familiari portatori di mutazione in geni aritmici (vedi *tabella 8*). Gli studi ad oggi condotti riguardano prevalentemente i *carriers* di mutazioni a carico del gene desmosomiale PKP2: i familiari che sviluppano più frequentemente il fenotipo patologico sono atleti e tra essi in particolare quelli che praticano sport a più alta intensità.

Tabella 8 - Geni aritmici con controindicazione ad attività sportiva

| Geni aritmici con controindicazione ad attività sportiva | | | |
|--|--------|------|------|
| LMNA | TMEM43 | DSM | DSG2 |
| SCN5A | FLNC | PKP2 | DSC2 |
| PLN | RBM20 | DSP | JUP |

Per quanto concerne la forma "classica" di DCM, l'ecocardiografia da sforzo potrebbe essere utile nell'individuare i soggetti più a rischio.

Percorso del paziente pediatrico con cardiomiopatia certa o sospetta

In adolescenti e bambini dopo il primo anno di vita, le cardiomiopatie rappresentano sostanzialmente la stessa entità nosologica delle cardiomiopatie negli adulti, fatta eccezione per le forme associate a sindromi genetiche e malattie rare (4, 5).

Per tale motivo, e tenendo in considerazione l'estrema complessità e necessità di presa in carico multidisciplinare specialistica dei pazienti portatori di cardiomiopatia nell'ambito di malattie metaboliche e sindromi genetiche, oggetto del presente documento saranno solo le cardiomiopatie primitive.

Le cardiomiopatie sono rare nella popolazione pediatrica con un'incidenza che varia da 1.1 a 1.5 per 100.000 a seconda degli studi, ma sono responsabili di importante morbidità e mortalità, rappresentando la prima causa di trapianto cardiaco in questa fascia della popolazione. La quasi totalità dei casi è rappresentata da cardiomiopatia dilatativa ed ipertrofica, con lieve prevalenza della prima se si considera l'intera popolazione pediatrica, ma netta prevalenza dell'ipertrofica nel primo anno di vita.

La gestione della cardiomiopatia in Pediatria in Regione

In ambito pediatrico la gestione a livello regionale è complicata dal fatto che il Friuli-Venezia Giulia è sprovvisto di una Struttura di Cardiocirurgia Pediatrica e di reparti di degenza ordinaria e terapia intensiva di Cardiologia Pediatrica. Il centro di riferimento per la Cardiologia Pediatrica in regione è la Struttura Semplice di Cardiologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, a Udine è attivo un ambulatorio di cardiologia pediatrica condiviso tra specialisti Cardiologi e Pediatri mentre negli Ospedali di Pordenone e Monfalcone/Gorizia, alcuni dei cardiologi degli adulti e/o pediatri con formazione in cardiologia pediatrica si occupano di questa branca della cardiologia, pur non svolgendo esclusivamente il ruolo di Cardiologi Pediatri.

Da questo si evince come sia assente in regione un centro Hub per le cardiomiopatie nel paziente pediatrico secondo quanto descritto per l'adulto, mancando la possibilità di diagnostica invasiva, procedure terapeutiche interventistiche e supporto avanzato, almeno per quel che riguarda bambini al di sotto dei 14 anni, età dalla quale, in selezionati casi, il paziente può essere gestito in collaborazione con le Cardiologie degli adulti.

Con tale premessa, per i casi ambulatoriali, in cui il sospetto diagnostico sia sorto o confermato in uno degli ospedali periferici, il paziente deve essere poi inviato a valutazione presso l'ambulatorio di cardiologia pediatrica di riferimento (Udine o Trieste), con una priorità coerente con la condizione clinica del paziente, per puntualizzazione diagnostica (ricerca eziologica, valutazione genetica), terapeutica, stratificazione prognostica, indicazioni all'attività fisica, programmazione del follow-up.

In caso invece di acuzie per esordio di scompenso in cardiomiopatia misconosciuta o riacutizzazione di scompenso cardiaco / instabilità aritmica in cardiomiopatia nota, lo scenario si presenta più complesso. Infatti, se è vero che Trieste è da considerare centro di riferimento per la presenza di Terapia Intensiva Pediatrica, è bene una condivisione del caso per valutare l'eventuale miglior indirizzamento diretto del paziente verso la Terapia Intensiva Pediatrica o Cardiochirurgica di Padova, risparmiando inutili perdite di tempo al paziente con multipli trasferimenti. Le condizioni che devono portare a considerare il trasferimento diretto a Padova sono quelle che necessitano di un ambiente protetto cardiologico e cardiochirurgico pediatrico: instabilità emodinamica o aritmica con severa riduzione della frazione di eiezione, scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica, impossibilità allo svezzamento dagli inotropi.

Nel corso del follow-up, al momento adeguato, un obiettivo particolarmente importante è garantire ai pazienti un'adeguata transizione dell'assistenza dai servizi pediatrici a quelli per adulti, passaggio che può essere difficile sia per il paziente che per i genitori. È importante valutare caso per caso, considerando il contesto familiare e lo sviluppo fisico e comportamentale del paziente, ma indicativamente dai 14 anni si può avviare il processo di transizione ed accompagnamento verso la cardiologia dell'adulto.

È auspicabile, qualora i servizi di cardiologia dell'adulto e del paziente pediatrico siano fisicamente separati, organizzare almeno una prima visita congiunta con entrambi gli specialisti, per un passaggio di consegne a 360 gradi. Tale passaggio può essere valutato anche anticipatamente e risulterà comunque più agevole nel caso in cui la diagnosi di cardiomiopatia nel bambino sia stata posta in corso di screening familiare ed il resto dei familiari affetti siano già seguiti presso la cardiologia dell'adulto.

Figura 7 - Percorso del paziente pediatrico con sospetta cardiomiopia

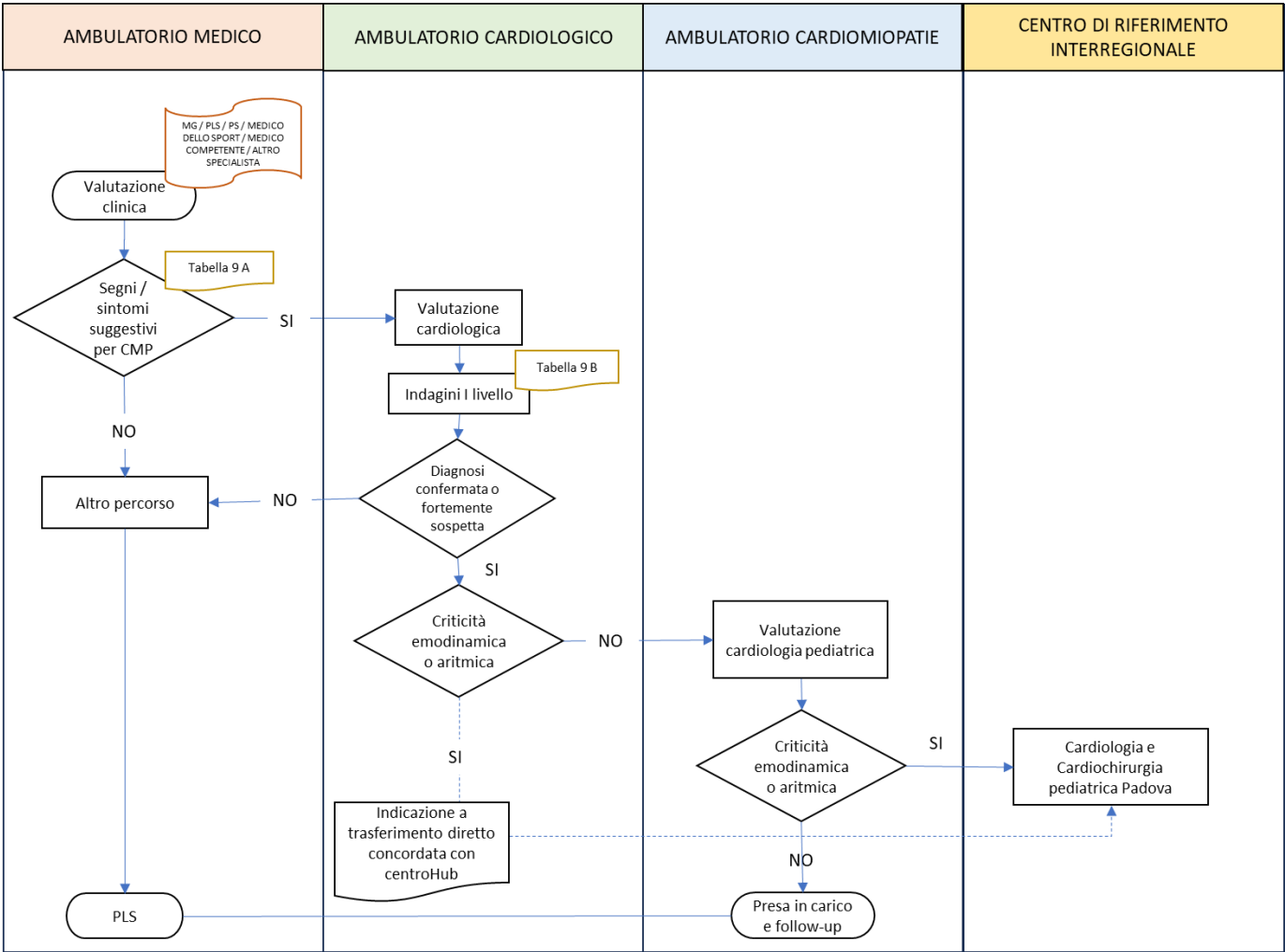


Tabella 9 - Segni/sintomi suggestivi di cardiomiopatia nel paziente pediatrico ed indagini di primo livello

| Reperti suggestivi per CMP (A) | | Indagini di primo livello (B) |
|---|---|---|
| Reperti anamnestici e clinici | Reperti strumentali | |
| <ul style="list-style-type: none">- Scarsa crescita/lattante ipotonico- Sospetta sindrome/malattia da accumulo- Sordità neurosensoriale/retinopatia- Scarsa tolleranza allo sforzo, impaccio motorio, debolezza muscolare- Sincope senza prodromi o da sforzo- Familiarità per cardiomiopatia/morte improvvisa | <ul style="list-style-type: none">- Alterazioni ECG: difetti di conduzione; deviazione assiale sinistra; bassi o alti voltaggi, frammentazione del QRS; onde Q patologiche; T negative fino a V3 dopo i 12 anni- Extrasistolia ventricolare con caratteri di complessità o da sforzo- Rx torace con ombra cardiaca ingrandita | <ul style="list-style-type: none">- Holter ECG: extrasistolia ventricolare e/o tachicardia ventricolare non sostenuta; BAV > II Mobitz 1- Ecocardiografia: ipertrofia ventricolare sinistra (Z-score spessore SIV > 2) senza causa emodinamica con o senza ostruzione all’efflusso sinistro; dilatazione e disfunzione V sin con normale origine delle coronarie; pattern restrittivo; pattern ostruttivo; aspetto di non compattazione del ventricolo sinistro- Prova da sforzo- In casi selezionati: risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto |

Tabella 10 - Matrice delle attività nella presa in carico del paziente pediatrico con diagnosi sospetta o accertata di cardiomiopatia

| Attività | Professionisti | Setting | Timing |
|--|--|--|---|
| Valutazione clinica iniziale del paziente - Raccogliere l'anamnesi e valutare la condizione clinica del paziente. Inviare il paziente a valutazione specialistica con la documentazione in suo possesso per l'approfondimento eziologico Valutazioni successive - Assicurare il controllo clinico, di crescita staturo-ponderale e sviluppo psicomotorio dei pazienti con diagnosi eziologica nota e stabilità clinica nell'intervallo tra le valutazioni cardiologiche programmate - Inviare il paziente a consulenza specialistica in caso di cambiamenti del quadro clinico - Prendere visione delle valutazioni cardiologiche specialistiche effettuate nell'ambito del follow-up strutturato di patologia - Verificare corretta assunzione dei farmaci e tollerabilità | MMG / PLS Medico dello sport MMG / PLS | Ambulatorio pediatrico | Prima valutazione Periodica a seconda di condizione clinica/età |
| Prima valutazione clinica cardiologica - Valutazione clinica per confermare o escludere la sospetta CMP - Parametri clinici (PA – FC- Peso corporeo) - Esami strumentali - Inviare allo specialista cardiologo pediatrico in caso di CMP sospetta | Cardiologo e personale infermieristico dedicato | Ambulatorio cardiologico | Dopo la valutazione del MMG o altro Specialista |
| Valutazione clinica cardiologo pediatrica Prima valutazione: - Avvio del percorso che porta alla conferma diagnostica ed alla definizione eziologica - Stratificazione del rischio - Predisposizione di ricovero se necessità di indagini/procedure invasive - Condivisione con la Cardiologia/Cardiochirurgia Pediatrica di Padova i casi ad alto rischio o con instabilità emodinamica/aritmica - Impostazione terapia medica, indicazioni per attività fisica - Programmazione del follow-up periodico Valutazioni successive: - Controllo clinico e strumentale | Cardiologo pediatrico e personale infermieristico dedicato Cardiologo pediatrico e personale infermieristico dedicato | Ambulatorio di Cardiologia Pediatrica Ambulatorio di Cardiologia Pediatrica | Su invio del cardiologo del centro spoke a seconda di condizione clinica/età Controlli programmati di volta in volta o anticipati per riacutizzazione/modifica dello stato clinico |

| | | | |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Riconsiderazione della diagnosi eziologica e della presenza di eventuali fattori aggravanti/modificanti- Ristratificazione del rischio in base all'evoluzione clinica- Aggiornamento dello schema terapeutico in base alla crescita ponderale- Informazioni utili ai genitori ed al paziente a seconda dell'età- Pianificare passaggio alla Cardiologia degli adulti in base ad età e storia clinica | | | |
| Ruolo del Distretto <ul style="list-style-type: none">- Assicurare un rapporto stabile nel tempo con paziente e MMG/PLS- Eventuale controllo parametri/prelievi a domicilio- Gestione e monitoraggio della distribuzione delle formulazioni galeniche | MMG/PLS Infermiere distretto | Distretto, Domicilio | Qualsiasi momento del contatto |
| Visita genetica Su indicazione del Cardiologo Pediatrico | Cardiologo Pediatrico e Genetista | Ambulatorio Cardiologico Ambulatorio di Genetica | Su richiesta del Cardiologo pediatrico |

Indicatori

Al fine di calcolare gli indicatori sotto elencati viene istituito un nuovo debito informativo delle Aziende nei confronti della Regione relativo alle informazioni contenute nelle cartelle cardiologiche, il cui tracciato record e regolamento di funzionamento, comprensivo del trattamento dati, sarà definito con specifico provvedimento regionale. Il flusso, privo di identificativo riconoscibile dell'assistito e corredato da chiave pseudoanonima, alimenterà il datawarehouse secondo le regole definite nel suddetto provvedimento ed ARCS in quanto responsabile del trattamento potrà utilizzarlo per le finalità epidemiologiche, di monitoraggio e programmazione.

Gli indicatori saranno calcolabili solo dopo integrazione dei dati della cartella clinica cardiologica con le altre fonti presenti sul datawarehouse regionale quali l'anagrafe degli assistiti, i dati di flusso del Pronto Soccorso e le schede di dimissione ospedaliera.

Dati epidemiologici

Numero pazienti con CMP in regione (prevalenza)

Numero di pazienti con Diagnosi di "Cardiomiopatia", divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet di uno dei centri Hub & Spoke della regione FVG, vivi al momento della valutazione.

Numero pazienti con nuova diagnosi di CMP nel corso dell'anno (incidenza)

Numero di pazienti con nuova Diagnosi di "Cardiomiopatia", divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet nell'anno di riferimento.

Indicatori di processo

N. pazienti con CMP inviati dal singolo centro Spoke presso il centro Hub di riferimento

Numero di pazienti con Diagnosi di "Cardiomiopatia", divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet di un centro Hub, calcolato tramite compilazione del campo specifico "Centro di costo richiedente" in Cardionet.

N. pazienti con CMP che hanno effettuato almeno 1 visita cardiologica nel corso dell'anno

Numero di pazienti con Diagnosi di "Cardiomiopatia", divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con visita cardiologica nell'anno di riferimento.

N. pazienti con CMP che hanno effettuato almeno 1 esame ecocardiografico negli ultimi 2 anni

Numero di pazienti con Diagnosi di "Cardiomiopatia", divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con ecocardiogramma nell'anno di riferimento. Riferito ad azienda di appartenenza

Indicatori di esito

N. di accessi in PS

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con accesso in PS per causa “malattia” nell’anno di riferimento.

N. di ricoveri per complicanze legate alla CMP

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con ricovero nell’anno di riferimento per patologie correlate alla CMP in diagnosi principale (398.91; 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 428.0, 428.1, 428.2, 428.3, 428.4, 428.9/ aritmie).

N. di ricoveri per patologie cardiovascolari

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con ricovero nell’anno di riferimento per patologie cardiovascolari in diagnosi principale (ICD9-CM 390 – 459).

N. di pazienti con CMP sottoposti a trapianto cardiaco

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con trapianto nell’anno di riferimento

N. di pazienti con CMP sottoposti a impianto di LVAD

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti in regione FVG, inseriti in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia) nella cartella Cardionet, con impianto di LVAD nell’anno di riferimento (ICD9-CM 37.66)

N. di pazienti con CMP deceduti

Numero di pazienti con Diagnosi di “Cardiomiopatia”, divisi per tipologia, residenti da almeno 5 anni in regione FVG, inseriti nella cartella Cardionet in forma codificata (data diagnosi e tipo Cardiomiopatia), deceduti. C’è già sopra

Bibliografia

- (1) Elena Arbelo et al. ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
- (2) Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb;20(2):228-239. doi: 10.1002/ejhf.1103. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271570.
- (3) Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(13):1349–1357. doi:10.1001/jama.2017.2503
- (4) Kaski JP, Norrish G, Gimeno Blanes JR, Charron P, Elliott P, Tavazzi L, Tendera M, Laroche C, Maggioni AP, Baban A, Khraiche D, Ziolkowska L, Limongelli G, Ojala T, Gorenflo M, Anastasakis A, Mostafa S, Caforio ALP; EORP Paediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiomyopathies in children and adolescents: aetiology, management, and outcomes in the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme Cardiomyopathy and Myocarditis Registry. *Eur Heart J*. 2024 Apr 21;45(16):1443-1454. doi: 10.1093/eurheartj/ehae109. PMID: 38427064; PMCID: PMC11448693.
- (5) Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, Hsu DT, Lin KY, Price JF, Wilkinson JD, Colan SD. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682. Epub 2019 May 28. PMID: 31132865.

Allegati

Allegato 1 – Criteri di appropriatezza (RAO) per visita cardiologica

Allegato 2 – Descrizione degli specifici quadri di cardiomiopia

Allegato 3 - Esami clinico-strumentali indicati nella valutazione dei pazienti con cardiomiopia

Allegato 4 - Attività del Cardiologo specialista in Cardiomiopatie nel dettaglio

Allegato 5 - Test genetico e Screening Familiare

Allegato 6 - Scale di valutazione per l'attivazione dell'Assistenza Integrata Domiciliare

Allegato 1. Criteri di appropriatezza (RAO) per visita cardiologica

| CLASS_RAO 028 | PRIMA VISITA CARDIOLOGICA - Codice 89.7A.3 <small>Incluso: ECG (89.52)</small> | |
|-----------------------------|---|--|
| CLASSE DI PRIORITA' | TEMPO MASSIMO DI ATTESA | INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO |
| EMERGENZA*** | INVIO AL PS | <div>1. Aritmie ipercinetiche persistenti (F.C. >130/min) anche se asintomatiche</div> <div>2. Aritmie ipocinetiche sintomatiche</div> <div>3. Fibrillazione Atriale di recente insorgenza (<48 ore)</div> <div>4. Perdita di coscienza di sospetta origine cardiaca</div> <div>5. Dispnea improvvisa o ingravescente di sospetta origine cardiaca</div> <div>6. Edema polmonare acuto</div> <div>7. Insufficienza cardiaca acuta</div> <div>8. Scompenso cardiaco cronico in fase di riacutizzazione non rispondente agli aggiustamenti terapeutici già messi in atto</div> <div>9. Dolore toracico ad alto sospetto di patologia cardiaca acuta</div> <div>10. Scariche ripetute di defibrillatore automatico impiantato</div> <div>11. Segnale sonoro di Pace-Maker</div> <div>12. Severe crisi ipertensive</div> |
| EMERGENZA*** (PEDIATRIA) | INVIO AL PS | <div>1. Soffio cardiaco associato a cianosi nel neonato</div> <div>2. Soffio in neonato a rischio</div> <div>3. Dispnea ingravescente</div> <div>4. Severe crisi ipertensive</div> |
| U | 72 h | INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE* |
| U (PEDIATRIA) | 72 h | INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE* |

| CLASS_RAO 028 | PRIMA VISITA CARDIOLOGICA - Codice 89.7A.3 <small>Incluso: ECG (89.52)</small> | |
|------------------------|---|--|
| CLASSE DI PRIORITA' | TEMPO MASSIMO DI ATTESA | INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO |
| B | 10 gg | <div>1. Dispnea da sforzo e/o edemi di recente insorgenza di sospetta natura cardiologica</div> <div>2. Dispnea, palpitazione o affaticamento per sforzi lievi, verosimilmente di natura cardiaca con caratteristiche di recente insorgenza in soggetti senza precedente diagnosi di cardiopatia</div> <div>3. Scarica isolata di defibrillatore automatico impiantato</div> <div>4. Aritmie asintomatiche: ipocinetiche</div> <div>5. Altro (10%)**</div> |
| B (PEDIATRIA) | 10 gg | <div>1. Soffi cardiaci: primo riscontro in assenza di sintomi nel neonato</div> <div>2. Altro (10%)**</div> |
| D | 30 gg | <div>1. Primo episodio di sincope senza trauma</div> <div>2. Cardiopalmo extrasistolico non noto in precedenza</div> <div>3. Dispnea non severa in soggetto con fattori di rischio cardiologici</div> <div>4. Dispnea, palpitazione o affaticamento persistenti per sforzi moderati o intensi</div> <div>5. Prima visita in pregressa crisi ipertensiva</div> <div>6. Soffi cardiaci: primo riscontro in assenza di sintomi (escluso il neonato)</div> <div>7. Valutazione di Portatori di Malattia Sistemica che influenzi l'Apparato Cardiovascolare</div> <div>8. Altro (10%)**</div> |
| D (PEDIATRIA) | 30 gg | <div>1. Soffi cardiaci: primo riscontro in assenza di sintomi nel bambino</div> <div>2. Altro (10%)**</div> |

| CLASS_RAO 028 | PRIMA VISITA CARDIOLOGICA - Codice 89.7A.3 <small>Incluso: ECG (89.52)</small> | |
|------------------------|---|---|
| CLASSE DI PRIORITA' | TEMPO MASSIMO DI ATTESA | INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO |
| P | 120 gg | <div><div>1.</div>Prima visita in pazienti con ipertensione arteriosa di recente diagnosi</div> <div><div>2.</div>Malattie cronico degenerative (ad es.: connetivopatie, endocrinopatie, malattie metaboliche, malattie infettive) che non rientrano nelle classi precedenti in base alla gravità clinica</div> <div><div>3.</div>Altro (10%)**</div> |
| P (PEDIATRIA) | 120 gg | INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE* |

Allegato 2. Descrizione degli specifici quadri di cardiomiopia

Cardiomiopia Dilatativa e Cardiomiopia del Ventricolo Sinistro Non Dilatata

La DCM è una patologia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione e disfunzione delle camere cardiache in assenza di condizioni di anormale sovraccarico di volume o pressione sufficienti a giustificare il grado di disfunzione (1,2).

Oltre alle forme genetiche, che rappresentano il 30-50% dei casi, è possibile individuare delle forme secondarie a triggers endogeni o ambientali, in particolare immunomediate, tossiche o infiltrative, da farmaci, endocrino-dismetaboliche e peri-partum (*tabella 1*). Nonostante l'ampio spettro di manifestazioni cliniche della DCM, la disfunzione sistolica è l'elemento comune caratterizzante la patologia.

La prevalenza della DCM nella popolazione generale è di circa 1:500, e i soggetti colpiti sono prevalentemente maschi tra la terza e la quinta decade di vita. Rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di trapianto cardiaco (3).

LA NDLVC, invece, introdotta dalle linee guida ESC 2023 (2), è una cardiomiopia che si caratterizza per l'assenza di dilatazione ventricolare sinistra associata a disfunzione sistolica o evidenza di fibrosi alla RMN; il percorso diagnostico-terapeutico e le raccomandazioni riguardanti le NDLVC vengono accorpate alle DCM nelle linee guida.

È fondamentale, nel contesto delle cardiomiopatie, l'inquadramento eziologico e un sistematico screening familiare che indirizzi tempestivamente le scelte terapeutiche.

Al momento della prima valutazione, l'integrazione delle informazioni derivanti da una approfondita anamnesi personale e familiare, esame obiettivo ed esami strumentali permette di orientare la diagnosi; bisogna porre particolare attenzione alla presenza di sintomi cardiologici (cardiopalmi, dolore toracico, sincope/pre-sincope, dispnea), familiarità per cardiopatia e morte improvvisa (MI), ad elementi che possono suggerire fenotipi sindromici, ad anomalie ECG (turbe di conduzione, entità dei voltaggi, aspetto della ripolarizzazione), alla registrazione di aritmie a riposo o da sforzo e alle alterazioni strutturali miocardiche all'ecocardiografia o tissutali in RMN (presenza ed entità della sostituzione fibrosa, pattern di LGE, ecc.).

Il trattamento farmacologico di DCM e NDLVC è la terapia dello scompenso a frazione d'eiezione ridotta, che si basa sull'introduzione e titolazione dei quattro pilastri terapeutici (ACE-I/ARNI, betabloccanti, SGLT2i e MRA) (4,5).

La DCM è considerata una patologia "dinamica", in quanto il rimodellamento ventricolare inverso (LVRR) in terapia medica ottimizzata si è dimostrato possibile, in particolar modo nei primi mesi dopo la diagnosi e l'inizio della terapia. Il LVRR rappresenta un importante fattore prognostico positivo.

Tabella 1 - Possibili eziologie secondarie di cardiomiopatia dilatativa

| CARDIOMIOPATIA DILATATIVA: EZIOLOGIE POSSIBILI | |
|---|---|
| Gruppo | Sottotipo o Agente Eziologico |
| GENETICA | |
| Geni associati a fenotipo cardiaco predominante | TTN, LMNA, MYH7, TNNT2, MYBPC3, RBM20, MYPN, SCN5A, BAG3, PLN |
| Disordini neuromuscolari | Distrofia muscolare di Duchenne, distrofia muscolare di Becker, distrofia miotonica di Steinert |
| Patologie sindromiche | Malattie mitocondriali |
| DA FARMACI | Antineoplastici (antracicline, agenti alchilanti, taxolo, anticorpi monoclonali ed agenti immunomodulanti, inibitori delle tirosin-chinasi, ecc.) Sostanze psicoattive (clozapina, olanzapina, clorpromazina, risperidone, litio, metifenidato, antidepressivi triciclici, ecc.) Altri (cloroquina, antiretrovirali, fenotiazine, ecc.) |
| ESOTOSSICA O DA SOVRACCARICO | Etanolo Cocaina, anfetamine, ecstasy Arsenico, cobalto, steroidi anabolizzanti/ androgenizzanti Sovraccarico di ferro (emocromatosi, emotrasfusioni) |
| TACHY-INDUCED | Tachiaritmie sopraventricolari o ventricolari |
| DA DEFICIT NUTRIZIONALE | Deficit di selenio, di tiamina (Beri-Beri), di zinco, di rame, di carnitina |
| ENDOCRINOLOGICA | Distiroidismi, malattia di Cushing, malattia di Addison, Feocromocitoma, Acromegalia, Diabete Mellito |
| INFETTIVA | Virale (incluso HIV), batterica (inclusa Malattia di Lyme), fungina, parassitosi (Malattia di Chagas) |
| AUTOIMMUNITARIA | |
| Organo-specifica | Miocardite gigantomacellulare, Cardiomiopatia infiammatoria |
| Non organo-specifica | Polimiosite, Dermatomiostite, Sindrome di Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener, Lupus eritematoso sistemico, sarcoidosi |
| PERIPARTUM | Multiparità, contesto di autoimmunità o DCM familiare |

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra persistente nonostante una terapia medica ottimizzata, però, è necessario valutare il rischio di eventi aritmici maggiori e di morte improvvisa del paziente, in modo da ponderare la necessità di sottoporlo ad impianto di ICD in prevenzione primaria.

Nei pazienti che nel tempo sviluppano severa instabilità emodinamica o aritmica è indicato, a seconda dei casi, l’attuazione di terapie interventistiche complesse, quali la correzione percutanea della valvola

mitralica o l'ablazione del substrato aritmico, fino alla necessità supporto meccanico al circolo o stratificazione per inserimento in lista TCO, da eseguire in Centri di riferimento.

Bibliografia

- (1) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807–16
- (2) Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R Gimeno, Eloisa Arbustini, Roberto Barriales-Villa, Cristina Basso, Connie R Bezzina, Elena Biagini, Nico A Blom, Rudolf A de Boer, Tim De Winter, Perry M Elliott, Marcus Flather, Pablo Garcia-Pavia, Kristina H Haugaa, Jodie Ingles, Ruxandra Oana Jurcut, Sabine Klaassen, Giuseppe Limongelli, Bart Loeys, Jens Mogensen, Iacopo Olivetto, Antonis Pantazis, Sanjay Sharma, J Peter Van Tintelen, James S Ware, Juan Pablo Kaski, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
- (3) Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20(2):228–39
- (4) Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- (5) Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Maria Generosa Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group , 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Cardiomiopatia Aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata istopatologicamente da fenomeni di sostituzione fibro-adiposa ed è associata ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari, scompenso cardiaco e morte cardiaca improvvisa (1). Il fenotipo classico si manifesta con un interessamento prevalente del ventricolo destro; nel tempo sono state però descritte delle varianti con interessamento biventricolare e forme a prevalente interessamento del ventricolo sinistro (2). Queste ultime sono state recentemente incluse nelle linee guida europee sulla gestione delle cardiomiopatie nelle "cardiomiopatie non dilatate del ventricolo sinistro" (NDLVC) (3).

La ACM ha una prevalenza di circa 1:5000 e colpisce più frequentemente il sesso maschile (5), con una storia familiare di malattia presente nel 40-50% dei casi, ad ereditarietà autosomica dominante per mutazioni di geni che codificano per proteine desmosomiali. Esistono rare forme di malattia a trasmissione autosomica recessiva.

Generalmente la ACM si manifesta tra la seconda e la quarta decade di vita con palpitazioni, sincope e, talora, morte improvvisa; l'esordio con scompenso cardiaco è raro (1). La malattia rappresenta una delle principali cause di morte cardiaca improvvisa nei giovani e negli sportivi e l'attività sportiva rappresenta un fattore di rischio associato a progressione della malattia e aritmie ventricolari (6).

La diagnosi prevede un approccio multiparametrico, prendendo in considerazione la storia familiare, la clinica, le caratteristiche elettrocardiografiche, l'espressività aritmica, le alterazioni strutturali, l'istologia e l'analisi genetica. La diagnosi di ACM si basa sui criteri di Marcus e coll. del 2010 (7). Questi criteri, tuttavia, presentano dei limiti, in particolare per l'inquadramento delle forme a prevalente interessamento del ventricolo sinistro. Per tale motivo, stati proposti dei nuovi criteri diagnostici, tuttavia non ancora universalmente accettati (8).

La terapia ha come scopo principale quello di ridurre il burden aritmico e il rischio di aritmie ventricolari maligne (farmaci antiaritmici, impianto di defibrillatore in casi selezionati, ecc). La terapia dell'insufficienza cardiaca ha un ruolo nei pazienti che presentano disfunzione ventricolare destra, sinistra o biventricolare.

Lo screening familiare è di centrale importanza nei parenti di pazienti con ACM e comprende la valutazione clinica, gli esami strumentali (elettrocardiogramma, ecocardiogramma e talvolta risonanza magnetica cardiaca) e il test genetico.

Bibliografia

- [1] Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, editor. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2024 May 24];376(1):61–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052233/>
- [2] Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Heart [Internet]. 2022 [cited 2024 May 21]; 108:733–43. Available from: <http://heart.bmj.com/>
- Arbelo EPAGJR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;
- [3] Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 15;30(6):1512–20.
- [4] Corrado DTG. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Clinical Impact of Molecular Genetic Studies. Circulation. 2006.
- [5] Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. Cardiol Clin. 2007 Aug 1;25(3):415–22.
- [6] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. Circulation [Internet]. 2010 [cited 2024 May 21];121(13):1533–41. Available from: <http://circ.ahajournals.org>
- [7] Corrado D, Anastasakis A, Basso C, Bauce B, Blomström-Lundqvist C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. Int J Cardiol. 2024 Jan 15;395:131447. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131447. Epub 2023 Oct 14.

Cardiomiopatia Ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dall'ipertrofia dei cardiomiociti. Secondo le più recenti linee guida europee, la diagnosi di HCM negli adulti si ottiene in presenza di uno spessore della parete del ventricolo sinistro ≥ 15 mm in assenza di altre cause di ipertrofia; nei bambini, la diagnosi si basa su uno spessore che supera di oltre 2 deviazioni standard la media prevista. La prevalenza della HCM nella popolazione generale è di 1:200 – 1:500. Si tratta di una malattia genetica a trasmissione ereditaria autosomica dominante nella maggior parte dei casi, ma anche sporadica dovuta alla presenza di una mutazione «de novo». L'HCM è principalmente associata a mutazioni dei geni che codificano per le proteine del sarcomero, l'unità contrattile del muscolo cardiaco. Le mutazioni genetiche più frequentemente riscontrate sono MYH7 (catena pesante della beta-miosina 7) e **MYBPC3** (proteina C legante la miosina 3); altri geni come **TNNI3**, **TNNT2**, **TPM1**, **MYL2**, **MYL3**, e **ACTC1** si riscontrano più di rado (1%-5% dei casi ciascuno). A seconda del grado di penetranza, l'espressione e la severità della malattia possono variare notevolmente, anche tra membri della stessa famiglia.

I profili di presentazione clinica più frequenti sono i seguenti: 1. scompenso cardiaco prevalentemente diastolico, con aumentate pressioni di riempimento ventricolare; 2. L'ipertrofia del ventricolo sinistro può determinare l'ostruzione al tratto di efflusso (LVOTO) generando un quadro di scompenso cardiaco anche anterogrado; 3. È frequente lo sviluppo di fibrillazione atriale con aumentato rischio di ictus cardio embolico; 4. Manifestazioni aritmiche maggiori anche potenzialmente fatali; 5. Può verificarsi angina a coronarie indenni; 6. I pazienti possono essere portatori della mutazione genetica senza manifestare alcun fenotipo clinico, sono i cosiddetti «carriers asintomatici» (1).

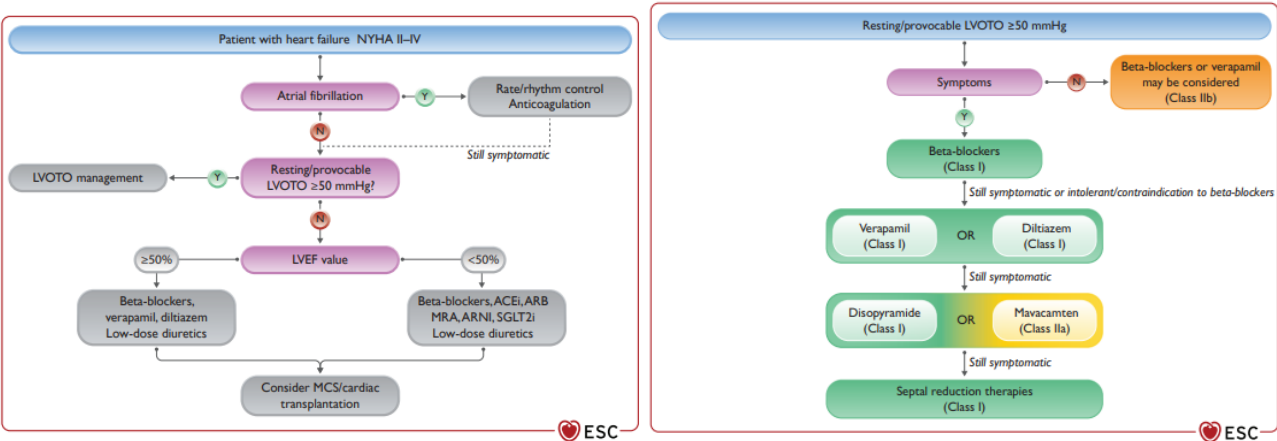
Diagnosi

La diagnosi di HCM si avvale di una combinazione di dati clinico-anamnestici, strumentali e laboratoristici. La presenza di sintomi come dispnea, dolore toracico, palpitazioni, sincopi inspiegate e una storia familiare di malattia cardiaca o morte improvvisa può suggerire l'HCM, in presenza di un'ipertrofia ventricolare non spiegata da altre cause. L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni mostra elementi tipici ma non esclusivi di malattia, come elevati voltaggi del QRS, onde Q patologiche e onde T negative profonde. L'ecocardiogramma permette nello specifico la valutazione del grado di ipertrofia miocardica, la sua distribuzione (es. «HCM apicale»), la valutazione del gradiente pressorio a livello dell'LVOT a riposo o indotto dalla manovra di Valsalva («HCM non ostruttiva» se $G_{\max} \text{ LVOT} < 50$ mmHg vs «HCM ostruttiva» se $G_{\max} \text{ LVOT} \geq 50$ mmHg), la valutazione del rigurgito mitralico (spesso indotto dal movimento sistolico anteriore della valvola mitrale «SAM»), la valutazione della funzionalità diastolica e sistolica ventricolare nonché le dimensioni atriali, che per altro sono elementi prognosticamente rilevanti. La RM cardiaca, oltre ad offrire nel dettaglio informazioni morfo-funzionali, è utile per l'identificazione di elementi caratteristici dell'HCM come la presenza di aneurismi apicali e la distribuzione e la severità della fibrosi miocardica (LGE, Late Gadolinium Enhancement), che tipicamente si localizza in maniera irregolare

nel contesto dei segmenti miocardici maggiormente ipertrofici. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti al test genetico a scopo diagnostico, prognostico e riproduttivo. Il test genetico è sempre raccomandato anche nei familiari dei pazienti affetti da HCM a partire da quelli di primo grado (2,3).

La *figura 1* riassume il percorso terapeutico per i pazienti con HCM. Per i pazienti sintomatici, in assenza di ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro la scelta terapeutica dipende dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra: se è LVEF < 50% si possono usare beta bloccanti, ACE inibitori/sartani/ARNI, MRA ed SGLT2i; se LVEF è ≥ 50% i farmaci da utilizzare sono i beta bloccanti e i calcio antagonisti non diidropiridinici (Diltiazem e Verapamil). Contrariamente, nei pazienti sintomatici con ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro la prima scelta utile è rappresentata dai beta bloccanti seguiti da o in associazione con i calcio antagonisti non diidropiridinici (classe I); nel caso di persistenza di sintomi, le opzioni terapeutiche successive sono Disopiramide o Mavacamten (classe IIa). Nel trial **EXPLORER-HCM**, Mavacamten ha dimostrato di ridurre il gradiente pressorio a livello dell’LVOT e di migliorare la capacità di esercizio nei pazienti con HCM e ostruzione del LVOT sintomatica (classi NYHA II–III e frazione di eiezione >55%); circa il 27% dei pazienti trattati con Mavacamten ha ottenuto una riduzione del gradiente LVOT <30 mmHg e ha migliorato la propria condizione raggiungendo la classe funzionale NYHA I. Nei casi in cui nessuno dei precedenti accorgimenti fosse sufficiente ad alleviare la sintomatologia e garantire una qualità di vita soddisfacente le linee guida raccomandano le strategie di riduzione settale tramite ablazione/alcolizzazione o chirurgia del setto interventricolare (classe I) (3,4).

Figura 1 -
 Approccio ai pazienti con HCM
 senza (a sinistra) e con (a destra) ostruzione dell’LVOT.



La maggior parte degli studi contemporanei riportano un'incidenza annuale di morte cardiovascolare dell'1-2%, con morte cardiaca improvvisa (SCD), insufficienza cardiaca e tromboembolismo come principali cause di decesso. Il rischio di morte cardiaca improvvisa a 5 anni può essere stimato sulla base dell'integrazione delle seguenti caratteristiche clinico-strumentali: 1. Età (i pazienti più giovani hanno un rischio più elevato); 2. Spessore massimo del ventricolo sinistro (soprattutto se > 30 mm); 3. Dimensioni atriali; 4. Gradiente massimo LVOT; 5. Storia familiare di morte improvvisa; 6. Storia di TVNS; 7. Storia di sincopi non spiegate.

Sulla base di questi elementi è stato formulato uno score di rischio utile per considerare l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria. Secondo le nuove linee guida i pazienti con un rischio stimato elevato cioè con un «HCM risk score» $> 6\%$ dovrebbero ricevere un defibrillatore in prevenzione primaria (classe IIa); i pazienti con uno score di rischio basso cioè $< 4\%$ non necessitano di un defibrillatore impiantabile a meno che non abbiano una LVEF $< 50\%$ o LGE $> 15\%$ alla RM (classe IIb); quelli con un rischio intermedio, tra il 4 e il 6%, hanno indicazione all'impianto del defibrillatore in classe IIb (5).

La frequenza del monitoraggio dei pazienti con HCM dipende dalla severità della malattia, l'età del paziente e i suoi sintomi. Tutti i pazienti devono essere rivalutati a 1-2 anni con esame clinico, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma. È indicato ripetere la RM cardiaca ogni 2-5 anni o più frequentemente se la malattia mostra segni di progressione. Il test cardiopolmonare per la misurazione della capacità funzionale e del consumo di ossigeno dovrebbe essere eseguito ogni 2-3 anni o, in sua assenza, sarebbe utile eseguire un test ergometrico.

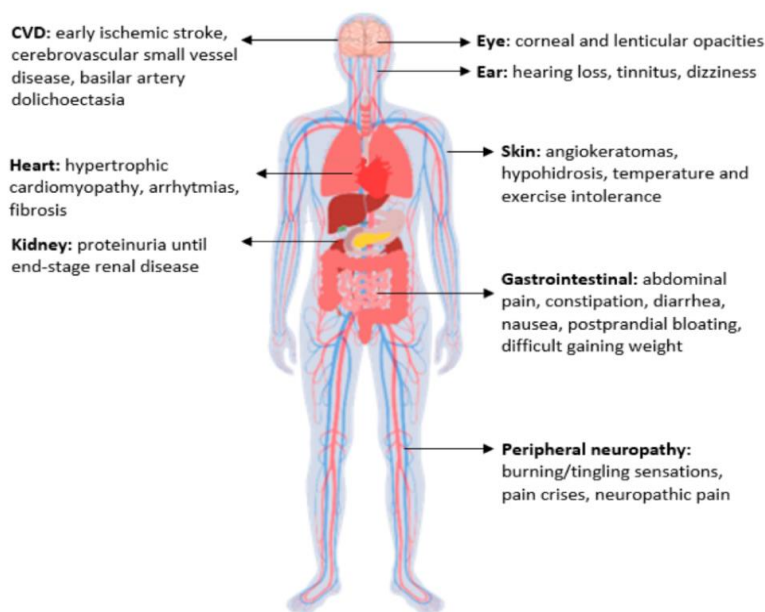
Bibliografia

1. Barry J. Maron, Milind Y. Desai, Rick A et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review, Journal of the American College of Cardiology, Volume 79, Issue 4, 2022
2. Ommen SR, Ho CY, Asif IM et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jun 4
3. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. ESC Clinical Practice Guidelines. 15 Nov 2023
4. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R et al. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 12
5. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J 2014;35:2010–2020

Malattia di Anderson-Fabry

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia genetica rara e progressiva, appartenente al gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale. L'incidenza della malattia varia da 1 caso su 117.000 a 1 caso su 2.500 secondo recenti studi eseguiti su screening neonatali (1). È causata da un difetto genetico a carico del gene GLA, trasmesso per via X-linked, che determina la carenza o la riduzione dell'enzima alfa-galattosidasi A. Di conseguenza, si genera un accumulo anomalo di globotriaosilceramide (Gb3) all'interno delle cellule in grado di stimolare diversi pathways cellulari che provocano danno e disfunzione d'organo. Gli organi tipicamente coinvolti nella malattia sono il cuore, il rene, il sistema nervoso, il sistema gastrointestinale, la cute e l'occhio, ma non solo (*figura 2*). Esistono due forme di malattia, la forma cosiddetta "early onset" o "fenotipo classico" che colpisce prevalentemente soggetti di sesso maschile in età infantile-adolescenziale con un andamento rapidamente evolutivo ed interessamento multiorgano, e la forma "late onset" o "fenotipo tardivo" che riguarda generalmente donne adulte paucisintomatiche con interessamento d'organo limitato. L'eterogeneità clinica della malattia di Anderson-Fabry è legata a molteplici fattori, tra cui il tipo di mutazione del gene GLA (ne esistono più di 900) e il fenomeno della "lyonizzazione del cromosoma X" cioè il processo di inattivazione casuale e di grado variabile di uno dei due cromosomi X durante la vita fetale che determina un "mosaicismo genetico", responsabile spesso di quadri attenuati di malattia.

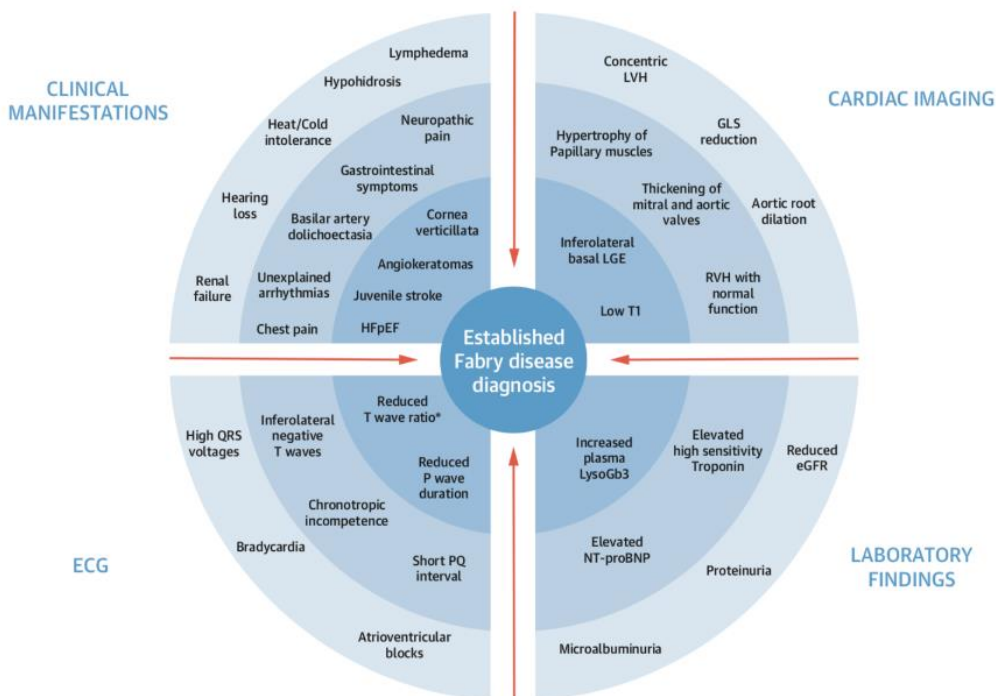
Figura 2 - Interessamento multisistemico nella Malattia di Anderson-Fabry. Gragnaniello V et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. Int J Neonatal Screen. 2023 1



I sintomi e i segni utili al riconoscimento precoce della malattia nei bambini sono il dolore neuropatico, che può sfociare in vere e proprie crisi di dolore alle estremità degli arti, le alterazioni della termoregolazione (intolleranza al caldo/freddo, ipoidrosi), gli angiocheratomi, tipicamente in sede inguinale o agli arti inferiori, e la cornea verticillata. L'interessamento patologico multiorgano, soprattutto se in età giovanile, deve porre il sospetto di malattia di Fabry (1,2).

La diagnosi di Cardiomiopatia nel contesto della malattia di Fabry si avvale del riconoscimento di numerose "red flags" cliniche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche (*figura 3*).

Figura 3 - Red flags clinico-strumentali per il sospetto di Cardiomiopatia di Anderson-Fabry. Pieroni M. et al. Cardiac involvement in Fabry disease. JACC 2021



Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry generalmente si manifesta nella III-IV decade ed è responsabile di un outcome particolarmente sfavorevole. L'accumulo di GB3 all'interno dei cardiomiociti determina una cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico che si manifesta con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata, disturbi di conduzione e aritmie, spesso maligne. Talvolta, i pazienti possono sperimentare anche dolore toracico a coronarie epicardiche indenni.

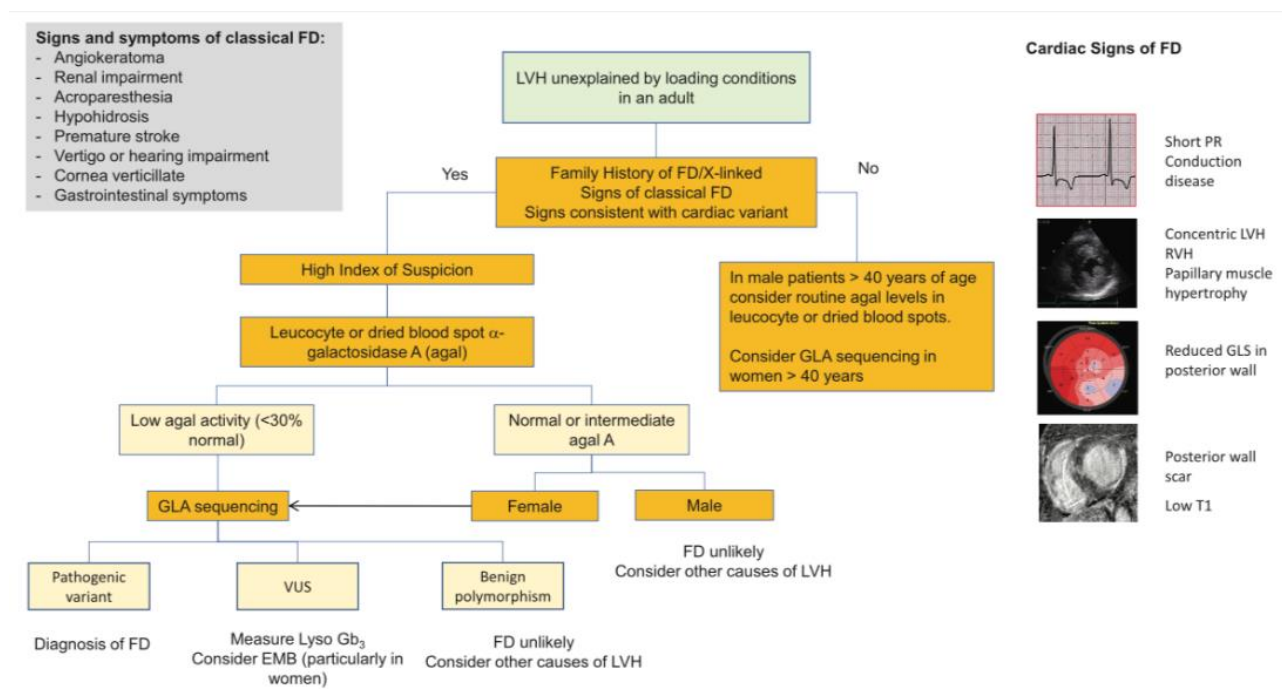
L'elettrocardiogramma presenta tipicamente elevati voltaggi del QRS ed alterazioni della ripolarizzazione (onde T negative profonde) così come un intervallo PR corto. L'ecocardiogramma evidenzia tipicamente

un'ipertrofia miocardica concentrica, spesso biventricolare, associata ad ipertrofia dei muscoli papillari e ad ispessimento delle strutture valvolari; in genere, i vizi valvolari sono di entità lieve.

La RM cardiaca si caratterizza per un valore di T1 mapping ridotto, elemento che distingue in modo altamente specifico la malattia di Fabry dalle altre cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico; inoltre è tipico il riscontro di LGE nei segmenti posterolaterali basali (3).

La conferma diagnostica della malattia di Fabry si ottiene mediante la misurazione dei livelli plasmatici dell'enzima alfa-galattosidasi A, spesso del tutto carente nei pazienti di sesso maschile, e dal sequenziamento genico del gene GLA (figura 4).

Figura 3 - Algoritmo diagnostico per la diagnosi di Malattia di Anderson-Fabry. Linhart A. et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestation. EJHF. 2020



Ad oggi esistono due linee di trattamento principali: la terapia enzimatica sostitutiva mediante infusione endovenosa dell'enzima alfa galattosidasi ogni 2 settimane e la terapia chaperonica orale con Migalastat, disponibile solo per determinate mutazioni dette "suscettibili". La terapia genica e la terapia con RNA messaggero sono strategie promettenti, ma ancora in fase di sviluppo (4).

Attualmente non esistono score di rischio specifici per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella malattia di Fabry. L'impianto del defibrillatore è raccomandato dalle linee guida nel contesto della prevenzione secondaria. Ulteriori valutazioni in merito alla protezione dal rischio aritmico in prevenzione primaria andranno valutati caso per caso considerando come fattori rilevanti la sincope inspiegata,

l'ipertrofia ventricolare marcata e rapidamente progressiva e la presenza e l'estensione della fibrosi alla RM (5).

Bibliografia

1. Gragnaniello V et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. Int J Neonatal Screen. 2023
2. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. Mol Genet Metab. 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010. Epub 2022 Jul 26.
3. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 23;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
4. Linhart A, Germain DP, Olivotto I et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail. 2020 Jul;22(7):1076-1096. doi: 10.1002/ejhf.1960. Epub 2020 Aug 14.
5. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. ESC Clinical Practice Guidelines

Amiloidosi

Le amiloidosi sono malattie sistemiche causate da *misfolding* proteico e caratterizzate dalla deposizione di fibrille insolubili amiloidi nello spazio extracellulare di diversi organi. Sono state identificate almeno 36 proteine in grado di formare fibrille amiloidi "in vivo" e causare la relativa malattia da deposito, sia esso sistemico o localizzato. Il cuore rappresenta uno degli organi "bersaglio" più frequentemente interessati dal deposito e proprio il suo coinvolgimento costituisce l'elemento più rilevante nel determinare la prognosi della malattia, ancora oggi gravata da morbidità e mortalità elevate. Oltre il 98% dei casi di Amiloidosi Cardiaca (AC) attualmente diagnosticati sono riconducibili al deposito di catene leggere delle immunoglobuline (AL) e di transtiretina (ATTR), una proteina di trasporto sintetizzata dal fegato. Mentre l'amiloidosi AL è secondaria a una malattia proliferativa clonale delle plasmacellule, l'amiloidosi da TTR può presentarsi sia in forma acquisita (ATTRwt, *wild type*) sia ereditaria (ATTRv, *variant*). Fra le forme meno frequenti vi sono l'AC secondaria a malattia (auto)infiammatoria cronica da accumulo della proteina di fase acuta amiloide A sierica (AA), l'AC da beta 2 microglobulina (Abeta2M) nei pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi da lungo tempo e le forme da apolipoproteina A-I e A-IV (1). L'AC è attualmente annoverata fra le patologie rare, ovvero tra le condizioni con una prevalenza <1/2000 nella popolazione generale ma la maggiore consapevolezza dei profili clinici dei pazienti, l'evoluzione del percorso diagnostico oggi giorno possibile con approccio non invasivo per la forma ATTR, l'incrementato interesse nei confronti della malattia alla luce di nuove possibilità terapeutiche con significativo impatto prognostico, la ricerca attiva della malattia e lo screening in alcune popolazioni a rischio hanno fatto sì che negli ultimi anni l'incidenza della patologia aumentasse notevolmente. In Italia, la migliore evidenza derivante da uno screening di popolazione è attualmente rappresentata dallo studio AC-TIVE in cui sono stati inclusi 5315 soggetti consecutivi di età ≥55 anni che afferivano agli ambulatori di ecocardiografia dei 15 centri partecipanti per quesiti clinici differenti dall'AC nell'arco di 2 settimane. La prevalenza di AC è stata del 1.2% nell'intera casistica e del 29% nel sottogruppo di soggetti con cuori non dilatati, ipertrofici, con frazione d'eiezione ≥50% e con almeno una red flag ecocardiografica di AC. Tuttavia ad oggi l'AL rimane la forma più frequentemente diagnosticata con un'incidenza di 0,8 casi per 100000 persone-anno (2,3).

Il ritardo diagnostico dall'esordio dei sintomi alla formulazione della diagnosi di AC, attualmente compreso tra uno e tre anni, può essere significativamente ridotto adottando un approccio sistematico delle red flags cliniche, laboratoristiche e strumentali suggestive di malattia infiltrativa (3,4) (*tabella 2*). La AC andrebbe sistematicamente considerata in scenari clinici epidemiologicamente a maggior prevalenza come la stenosi aortica, specialmente se low-flow low-gradient, lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, specialmente in presenza di scarsa tolleranza ai beta bloccanti, la presenza di STC, in particolare se bilaterale o recidivante, o una diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica oltre la sesta decade di vita. Il riscontro di valori di NT-proBNP sproporzionatamente elevati rispetto alla severità clinica dello scompenso cardiaco e la necessità di elevate dosi di diuretico incongruenti con la clinica possono costituire un ulteriore red flags di malattia (5).

Tabella 2 - Red flags clinico-strumentali di amiloidosi cardiaca

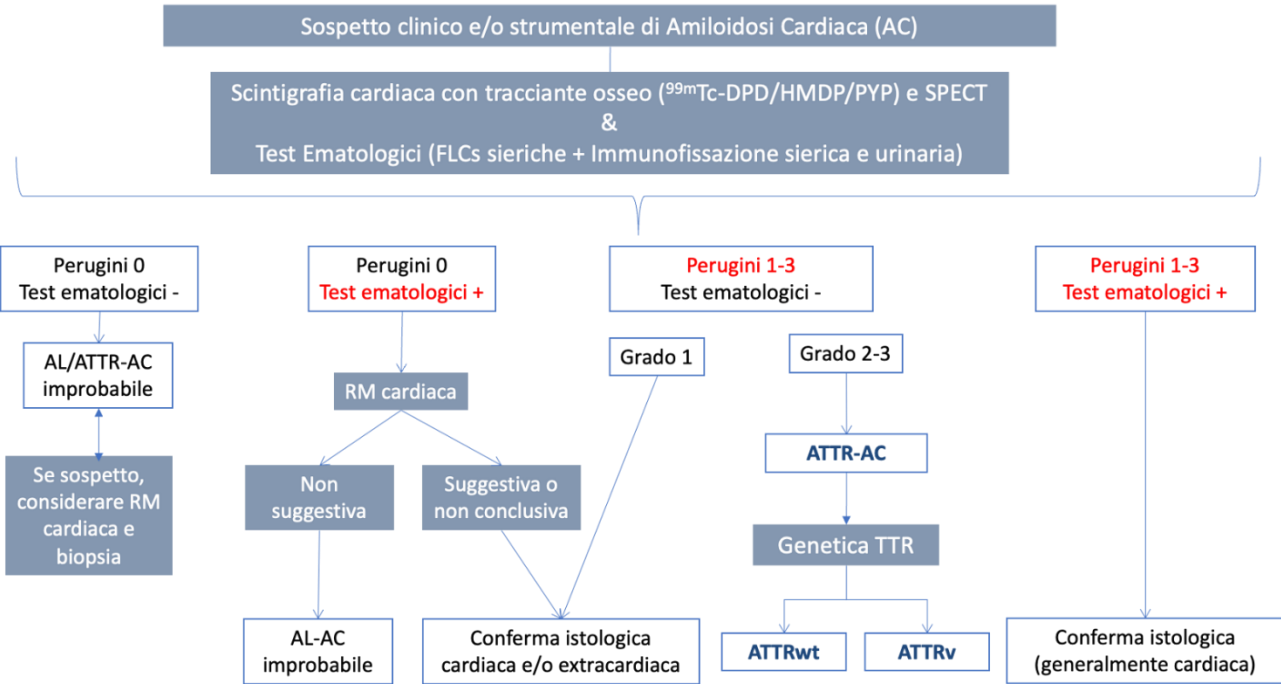
| Tipologia | Red flags suggestive in presenza di spessori cardiaci ≥ 12 mm |
|-------------------------------|---|
| Scenario clinico | <ul style="list-style-type: none"> Storia familiare di amiloidosi Scompenso cardiaco a FE preservata Stenosi aortica Cardiomiopatia ipertrofica/ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata Ipotensione/necessità di ridurre i farmaci antipertensivi Fibrillazione atriale |
| ECG | <ul style="list-style-type: none"> Pseudonecrosi Disturbi di conduzione AV Bassi voltaggi QRS o discrepanza dei voltaggi rispetto allo spessore della parete ventricolare sinistra all’eco |
| Laboratorio | <ul style="list-style-type: none"> Rilascio persistente di troponina NT-proBNP sproporzionatamente elevato Componente monoclonale sierica e/o urinaria |
| Ecocardiogramma | <ul style="list-style-type: none"> Granular sparkling del miocardio Ipertrofia ventricolare destra Ispessimento delle valvole Versamento pericardico Apical sparing Pattern restrittivo Riduzione diffusa delle velocità miocardiche al TDI |
| Risonanza magnetica cardiaca | <ul style="list-style-type: none"> Late gadolinium enhancement diffuso subendocardico o transmurale Incremento del volume extracellulare |
| Coinvolgimento extra-cardiaco | <ul style="list-style-type: none"> Polineuropatia Disautonomia Sindrome del tunnel carpale Rottura tendine del bicipite Stenosi del canale vertebrale lombare Macroglossia Ecchimosi Insufficienza renale e/o proteinuria |

Lo screening sistematico di red flags ecocardiografiche suggestive di infiltrazione miocardica (come pattern restrittivo, apical sparing, versamento pericardico, granular sparkling e ispessimento delle valvole atrio-ventricolari), integrate con informazioni cliniche facilmente conseguibili (età, assenza di ipertensione

arteriosa e storia di STC bilaterale), in soggetti adulti con cuore ipertrofico non dilatato e con funzione sistolica preservata, promette di rafforzare la possibilità di una diagnosi precoce di AC rispetto ad un approccio guidato dai sintomi. In alcuni pazienti il sospetto di malattia può sorgere dopo l'esecuzione di indagini di imaging di II e III livello tra cui la risonanza magnetica cardiaca che può dimostrare *late gadolinium enhancement* (LGE) diffuso a distribuzione subendocardica o transmurale oppure un aumento del volume extracellulare (ECV) (6). Attualmente, il sospetto di malattia è definito a partire da un cut off di spessore ventricolare di 12 mm, indipendente dal sesso. Tuttavia, alcuni report hanno suggerito come le donne potrebbero presentare forme iniziali di coinvolgimento cardiaco a partire da spessori inferiori (es. 11 mm) e come l'adozione di parametri di spessore indicizzati per BSA o altezza, fotografando meglio le differenze di genere, potrebbero consentire diagnosi più precoci nel genere femminile (7).

Il riscontro istologico di deposito di amiloide con biopsia endomiocardica (BEM) ha rappresentato per lungo tempo il gold standard per la diagnosi di AC. Recentemente, il work-up di questa malattia è stato profondamente trasformato dalla possibilità di raggiungere una diagnosi non invasiva, specialmente nella forma ATTR, con conseguente ridimensionamento della BEM in scenari controversi (8) (*figura 5*). La diagnosi non invasiva di ATTR-AC può essere raggiunta combinando la scintigrafia miocardica con tracciante osseo e la ricerca di proteine monoclonali in siero ed urine (componente monoclonale [CM]). La scintigrafia miocardica è un esame di medicina nucleare condotto con l'iniezione endovenosa di uno tra i seguenti traccianti ossei approvati: 99mTc-pirofosfato (99mTc-PYP), il 99mTc-3,3-difosfono-1,2-acido propandicarbossilico (99mTc- DPD) ed il 99mTc-idrossimetilen-difosfonato (99mTc-HMDP). In presenza di AC associata a diverse proteine precursori, il tracciante osseo è attirato nel miocardio e sottratto all'osso con meccanismi ancora in corso di studio. La presenza ed il grado di captazione cardiaca sono classificati con la scala proposta da Perugini et al. che confronta l'intensità del segnale miocardico e di quello osseo: grado 0, captazione cardiaca assente; grado 1, lieve captazione cardiaca, inferiore rispetto a quella ossea; grado 2, moderata captazione cardiaca associata a segnale osseo normale o lievemente ridotto; grado 3, intensa captazione cardiaca con segnale osseo minimo o assente (9).

Figura 5 - Flow chart non-invasiva per la diagnosi di amiloidosi cardiaca. Adattato da Porcari et al, CR 2022 (5).



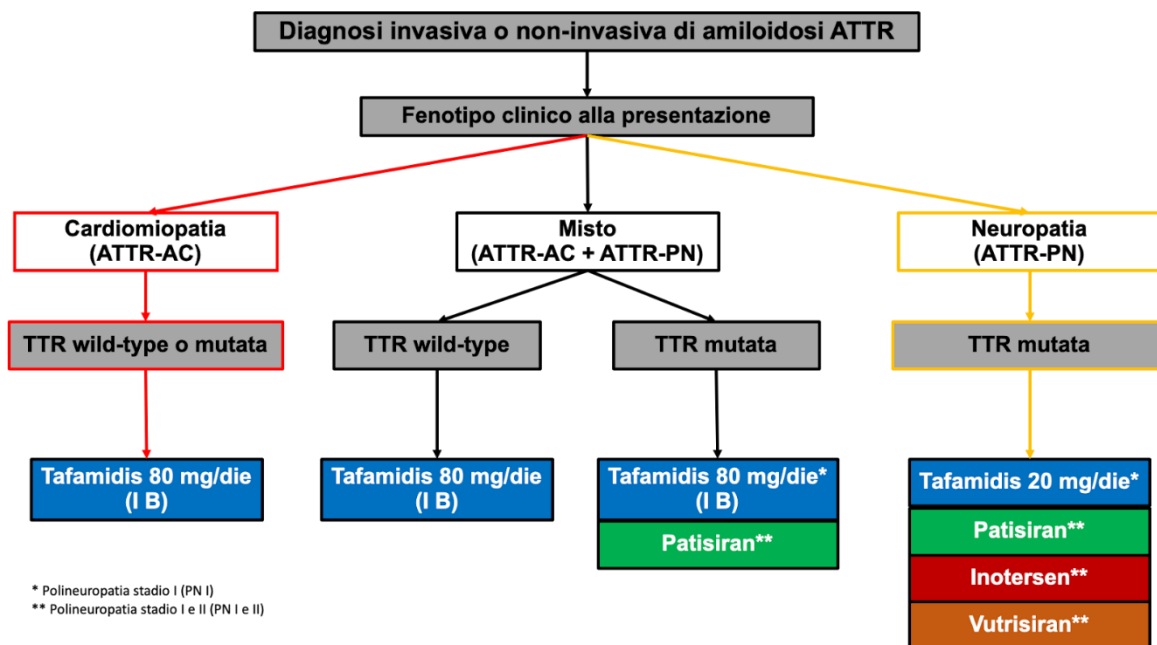
Legenda. 99mTc-DPD = 99mTc-3,3-difosfono-1,2-acido propandicarbossilico;. 99mTc-HMDP = 99mTc-idrossimetilen-difosfonato. 99mTc-PYP = 99mTc-pirofosfato. AC = Amiloidosi Cardiaca. AL = Amiloidosi da Catene Leggere. ATTR = Amiloidosi da Transtiretina. FLCs = Catene Leggere Libere. SPECT = Single Photon Emission Tomography; TTR = Transtiretina

Al tal proposito, vi sono alcuni elementi da sottolineare: la presenza di captazione cardiaca è un riscontro da considerare sempre “patologico” e da indagare approfonditamente; l’assenza di captazione miocardica non sempre esclude la diagnosi di amiloidosi cardiaca; la sola presenza di accumulo cardiaco del tracciante osseo non consente di porre diagnosi di amiloidosi da ATTR; la ricerca accurata di una CM sierica e urinaria richiede l’esecuzione di tutte le seguenti indagini (9): dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda nel siero, l’immunofissazione sierica e l’Immunofissazione urinaria. Il riscontro di una alterazione in almeno uno di questi test non consente di raggiungere una diagnosi non invasiva di ATTR-AC e rende necessaria la documentazione istologica di amiloide in tessuti extra-cardiaci o, laddove necessario, cardiaci; l’intensità di captazione cardiaca del tracciante osseo non consente di differenziare la causa di AC (es. AL vs ATTR); la ricerca di mutazioni del gene TTR deve essere eseguita in tutti i pazienti con diagnosi di ATTR-AC, indipendentemente dall’età.

Terapia dell'amiloidosi TTR

Il trattamento dell'ATTR dipende dalla presenza o meno della mutazione genetica e dal coinvolgimento esclusivamente cardiaco, neurologico o misto (*figura 6*). Attualmente, disponiamo di farmaci stabilizzatori o silenziatori della transtiretina.

Figura 6 - Proposta di modifica dell'algoritmo per il trattamento della amiloidosi ATTR della Società Europea di Cardiologia (ESC).



Legenda: ATTR= Transthyretin Amyloidosis. ATTR-AC = Transthyretin Cardiac Amyloidosis. ATTR-PN = Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. TTR = Transthyretin

L'indicazione I B per l'uso del tafamidis deriva dalle linee guida ESC 2021 per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco (10).

Il Tafamidis rappresenta la prima terapia "disease-modifying" approvata per il trattamento della ATTRwt e ATTRv-AC. In un trial clinico multicentrico di fase 3, il Tafamidis ha ridotto del 30% la mortalità da tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco associato a ATTRwt e ATTRv-AC rispetto al placebo. I pazienti in classe NYHA IV o con filtrato renale stimato <25 ml/min/m² erano esclusi dalla popolazione di studio e il beneficio sugli endpoint era osservato solo dopo 18–20 mesi dall'inizio della terapia, prevalentemente in pazienti con classe NYHA I e II (11). Inotersen è un oligonucleotide antisense (ASO) in grado di inibire la produzione epatica di TTR (sia wild-type sia mutata) testato su pazienti con mutazioni TTR e polineuropatia amiloidotica (ATTRv-PN) nei quali ha rallentato la progressione delle manifestazioni neurologiche ed incrementato la qualità di vita (12). Patisiran è uno small interfering RNA (siRNA) incapsulato in una nano-particella lipidica che blocca

l'espressione della TTR (sia wild-type sia mutata) negli epatociti promuovendo la degradazione dell'mRNA. Nel trial APOLLO-B condotto in pazienti con ATTR-AC sia wild-type sia mutata, Patisiran ha dimostrato effetti favorevoli sulla capacità funzionale, la qualità di vita e stabilizzazione dei biomarcatori cardiaci. È emersa una tendenza favorevole (non significativa) di riduzione nell'endpoint composito di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e morte, ma lo studio non era disegnato per indagare differenze nell'outcome (13). Vutrisiran è uno siRNA di seconda generazione coniugato ad una piattaforma di residui di N-acetilgalattosamina (GalNAc) allo scopo di incrementare l'uptake della molecola da parte degli epatociti. Nel trial randomizzato HELIOS-A in pazienti con ATTRv-PN in stadio 1 o 2, Vutrisiran ha migliorato la severità della neuropatia rispetto ad un braccio placebo, dimostrando benefici sulla qualità di vita (QoL-DN), test del cammino di 10 metri, stato nutrizionale (mBMI) e scala d'invalidità complessiva [R-ODS]). Il trial HELIOS-A include un sottogruppo di pazienti con coinvolgimento cardiaco (circa il 33% della popolazione di studio), con dati incoraggianti rispetto alla riduzione dei livelli sierici di NT-proBNP e degli spessori cardiaci, ma un beneficio clinico di questo farmaco in ATTR-AC deve ancora essere confermato ed è attualmente oggetto di indagine (14).

Esistono numerose molecole attualmente in corso di studio per il trattamento della amiloidosi ATTR con meccanismi d'azione differenti: stabilizzazione della TTR circolante (Acoramidis); silenziamento della produzione di TTR nel fegato con siRNA o ASO (Patisiran, Eplotersen); in vivo editing del gene TTR negli epatociti (NTLA-2001); identificazione e rimozione tissutale delle fibrille di amiloide ATTR da parte del sistema immunitario attraverso anticorpi monoclonali (NI006) (15).

Nell'amiloidosi ATTR-AC, il sistema di stadiazione prognostica più utilizzato è il National Amyloidosis Centre (NAC) score, che comprende due parametri: filtrato glomerulare <45 mL/min/1,73 m² e NT-proBNP >3000 ng/L. La sopravvivenza mediana è compresa tra 69 mesi nello stadio I (nessuno dei due criteri soddisfatti) e 24 mesi nello stadio III (entrambi i criteri soddisfatti) (17).

Terapia dell'amiloidosi AL

La terapia dell'amiloidosi AL si propone di abbattere i livelli circolanti di catene leggere, che determinano un danno tissutale anche prima di organizzarsi in fibrille amiloidi. Questo obiettivo può essere perseguito con il trapianto di cellule staminali autologhe, considerato solo in casi molto selezionati quando c'è un interessamento cardiaco, oppure con un regime chemioterapico. La terapia di prima linea più frequentemente impiegata è la combinazione di ciclofosfamide (chemioterapico che danneggia le cellule in rapida proliferazione), bortezomib (inibitore del proteasoma, struttura presente nelle plasmacellule), desametasone (cortisonico) e daratumumab (anticorpo monoclonale diretto contro un marker delle plasmacellule). La terapia ematologica va intrapresa quanto più precocemente possibile, secondo indicazioni dell'Ematologo (16).

Nell'amiloidosi AL sistemica, il sistema di stadiazione prognostica più utilizzato è il Mayo 2012, che comprende differenza fra catene leggere libere monoclonali e non monoclonali ≥ 18 mg/dL, troponina T $\geq 0,025$ ng/mL e NT-proBNP ≥ 1800 ng/L, con un punteggio di 1 per ogni criterio soddisfatto. La

sopravvivenza mediana a 5 anni varia dal 68% quando nessuno dei criteri è soddisfatto al 14% quando tutti sono soddisfatti. La risposta ematologica alla chemioterapia è monitorata con dosaggio delle catene leggere libere, mentre la risposta cardiaca con troponina T e NT-proBNP¹⁶.

Gli studi attualmente disponibili non forniscono chiare indicazioni in merito all'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria. Pertanto, la scelta è rimandata ad un'attenta valutazione multiparametrica caso-specifico.

Bibliografia

1. Garcia-Pavia, P. *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 42, 1554–1568 (2021).
2. Pinney, J. H. *et al.* Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 161, 525–532 (2013).
3. Pagura, L. *et al.* ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the AC-TIVE study. *Eur. J. Intern. Med.* (2023) doi:10.1016/j.ejim.2023.09.026.
4. Cipriani, A. *et al.* Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncology* 4, 458–470 (2022).
5. Porcari, A., Fontana, M. & Gillmore, J. D. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc. Res.* 118, 3517–3535 (2023).
6. Martinez-Naharro, A. *et al.* Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 466–477 (2017).
7. Aimo, A. *et al.* Left ventricular wall thickness and severity of cardiac disease in women and men with transthyretin amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 25, 510–514 (2023).
8. Sinagra, G., Porcari, A., Fabris, E. & Merlo, M. Standardizing the role of endomyocardial biopsy in current clinical practice worldwide. *Eur. J. Heart Fail.* **23**, 1995–1998 (2021).
9. Gillmore, J. D. *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* **133**, 2404–2412 (2016).
10. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **42**, 3599–3726 (2021).
11. Maurer, M. S. *et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1007–1016 (2018).
12. Benson, M. D. *et al.* Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 22–31 (2018).
13. Emdin, M. *et al.* Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur. Heart J.* **40**, 3699–3706 (2019).
14. Adams, D. *et al.* Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis* 30, 1–9 (2023).

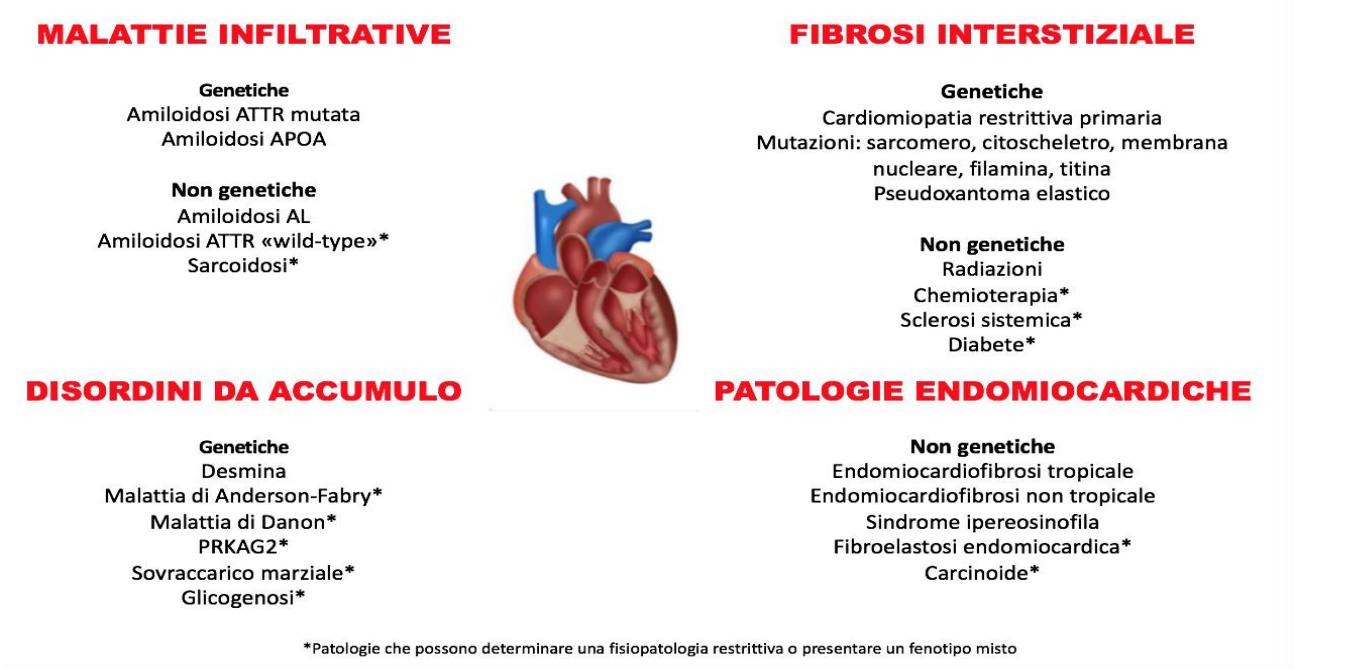
15. Saro R, Allegro V et al. Specific Therapy in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Future Perspectives Beyond Tafamidis. *Heart Fail Clin.* 2024 Jul;20(3):343-352. doi: 10.1016/j.hfc.2024.03.005. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38844305.
16. Wechalekar, A. D., Fontana, M., Quarta, C. C. & Liedtke, M. AL Amyloidosis for Cardiologists: Awareness, Diagnosis, and Future Prospects: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC. CardioOncology* **4**, 427–441 (2022).
17. Gillmore, J. D. *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur. Heart J.* **39**, 2799–2806 (2018).

Cardiomiopatie restrittive

Le cardiomiopatie restrittive (CR) sono un gruppo eterogeneo di patologie a eziologia differente, accomunate dalla presenza di una fisiopatologia restrittiva, volumi diastolici normali o ridotti, volumi sistolici normali o ridotti e normali spessori parietali [1]. Rapezzi e coll. hanno proposto di definire le CR come condizioni caratterizzate da fisiopatologia restrittiva persistente, disfunzione diastolica, volumi ventricolari non dilatati e presenza di dilatazione atriale, a prescindere dallo spessore parietale e dalla funzione sistolica [2].

Rapezzi e coll. distinguono quattro sottogruppi principali di CR [2]: cardiomiopatie con disfunzione miocardica intrinseca e fibrosi interstiziale; malattie endomiocardiche; cardiomiopatie infiltrative; malattie da accumulo. Le Linee Guida sulla gestione delle cardiomiopatie distinguono invece tre gruppi [1]: le forme da disfunzione miocardica intrinseca (che comprendono le forme primitive e le malattie da accumulo), le malattie endomiocardiche e i disordini della matrice extracellulare.

Figura 7 - Adattato da Rapezzi C., Aimo A., Barison A., et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. Eur Heart J. 2022;43(45):4679–4693. Classificazione proposta per le CR secondo Rapezzi e coll., in base all’istologia miocardica, le basi genetiche e la natura transiente o permanente della restrizione.



Cardiomiopatie restrittive endomiocardiche

Le endomiopatie sono patologie che si possono manifestare acutamente, come miocardite, o cronicamente, come cardiomiopia restrittiva. La sindrome ipereosinofila e la fibrosi endomiocardica sono le forme più frequenti e si caratterizzano per un diffuso ispessimento dell'endocardio ventricolare secondario al danno prodotto dagli eosinofili, con conseguente proliferazione di tessuto fibroso. Sono patologie estremamente rare in Europa, mentre sono più frequenti nelle regioni equatoriali e subtropicali.

Cardiomiopatie infiltrative

Le cardiomiopatie infiltrative sono malattie caratterizzate da accumulo patologico di sostanze a livello della matrice extracellulare del miocardico. Pur avendo eziologie differenti, sono accomunate da ipertrofia ventricolare con aumento della stiffness miocardica e conseguente disfunzione diastolica. La forma più frequente di cardiomiopia infiltrativa è l'amiloidosi cardiaca.

Cardiomiopatie da accumulo

Le cardiomiopatie da accumulo sono un gruppo di patologie caratterizzate dall'accumulo intracellulare di sostanze biologiche, come conseguenza di alterazioni metaboliche genetiche o di un sovraccarico acquisito.

Alcuni esempi di cardiomiopia da accumulo geneticamente determinate sono:

- Malattia di Anderson-Fabry, la più frequente;
- Malattia di Danon: malattia X-linked semi-dominante, caratterizzata da cardiomiopia a fenotipo ipertrofico con esordio giovanile associata spesso a pre-eccitazione ventricolare, debolezza muscolare (generalmente lieve), elevati valori di CK agli esami di laboratorio e deficit visivi e ritardo mentale;
- Glicogenosi tipo II (o malattia di Pompe): rientra nelle malattie genetiche determinate da un accumulo intracellulare di glicogeno ed è caratterizzata da ipertrofia ventricolare sinistra e pre-eccitazione ventricolare;
- PRKAG2: malattia autosomica dominante caratterizzata da cardiomiopia a fenotipo restrittivo, pre-eccitazione ventricolare e aritmie sopraventricolari/ventricolari.
- Emocromatosi familiare: malattia autosomica recessiva caratterizzata da un aumentato deposito di ferro a livello di diversi organi, tra cui il cuore in una minoranza di casi; l'interessamento cardiaco può dare aritmie (ventricolari o sopraventricolari), cardiomiopia con fenotipo restrittivo o dilatativo con disfunzione spesso biventricolare.

Si sottolinea come questa non sia un elenco completo e come queste malattie sono prevalentemente parti di sindromi rare che affliggono soggetti pediatrici e che escono dallo scopo specifico del presente PDTA.

Bibliografia

1. Arbelo E., Gimeno J.R., Arbustini E., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;1;44(37):3503-3626
2. Rapezzi C., Aimo A., Barison A., et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. Eur Heart J. 2022;43(45):4679–4693
3. Siegel R.J., Shah P.K., Fishbein M.C. Idiopathic restrictive cardiomyopathy. Circulation. 1984;70(2):165–9.

Allegato 3. **Esami clinico-strumentali indicati nella valutazione dei pazienti con cardiomiopatia**

Adattata da Merlo M et al. Eur J Heart Fail, 2018. BEM = Biopsia Endomiocardica; DCM = Cardiomiopatia Dilatativa; CRT-D = Dispositivo di Resincronizzazione e Defibrillatore Impiantabile; ECG = Elettrocardiogramma a 12 derivazioni; ICD = Impiantabile Cardioverter Defibrillator; TCO = Trapianto Cardiaco.

| | Ruolo alla visita basale | Ruolo nelle visite di follow-up | Timing |
|---|--|---|---|
| Anamnesi | Definizione eziologica Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica Riclassificazione della malattia | Ogni visita |
| Screening Familiare | Definizione eziologica Indicazione al test genetico | Indicazione al test genetico nei familiari Stratificazione prognostica | Ogni visita |
| Esame obiettivo | Definizione eziologica Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | Ogni visita |
| ECG | Definizione eziologica Indicazione al test genetico Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | Ogni visita |
| Ecocardiogramma | Definizione eziologica Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | Ogni visita |
| Laboratorio | Definizione eziologica Indicazione al test genetico Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | In base alle indicazioni cliniche |
| Stress test/ Ecocardiogramma da sforzo | Induzione aritmie Slatentizzazione IM severa Slatentizzazione gradiente intraventricolare (HCM) Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | In base alle indicazioni cliniche |
| Test cardiopolmonare | Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | In base alle indicazioni cliniche Utile nella check-list per TCO |
| ECG-Holter | Definizione eziologica Indicazione al test genetico Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | Ogni visita Non indicato in presenza di ICD/CRT-D |
| RM | Definizione eziologica Indicazione al test genetico Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica Riclassificazione di malattia | In base alle indicazioni cliniche; indicativamente ogni 2-3 anni |

| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| Coronarografia | Definizione eziologica | Riclassificazione di malattia | In base alle indicazioni cliniche definite dal Cardiologo specialista in Cardiomiopatie |
| Cateterismo destro | Stratificazione prognostica | Stratificazione prognostica | In base alle indicazioni cliniche definite dal Cardiologo specialista in Cardiomiopatie. Utile nella selezione dei pazienti per TCO |
| BEM | Definizione eziologica in casi specifici | Riclassificazione di malattia Specifico indirizzo terapeutico | In base alle indicazioni cliniche definite dal Cardiologo specialista in Cardiomiopatie |

Allegato 4. Attività del Cardiologo specialista in Cardiomiopatie nel dettaglio

L'esame obiettivo permette sia di identificare eventuali segni di malattia cardiaca (in particolare valvolare) o di insufficienza cardiaca, sia di riconoscere manifestazioni extracardiache che spesso si associano a cardiomiopia (in particolare nell'amiloidosi cardiaca e nella malattia di Fabry).

È opportuno che il paziente esegua prima della visita nell'ambulatorio di riferimento una serie di esami ematochimici, tra cui risultano rilevanti i peptidi natriuretici, il dosaggio della troponina ad alta sensibilità e, in alcuni casi, il dosaggio della creatinichinasi. Il dosaggio di altri biomarcatori è invece specifico al sospetto clinico di malattia e sarà indicato dal Cardiologo specialista in cardiomiopatie. Gli esami generali devono richiedere inoltre l'esame emocromocitometrico, la funzione renale ed epatica, sodiemia e potassiemia, la funzione tiroidea.

L'elettrocardiogramma di superficie rappresenta da sempre la metodica strumentale di primo livello nella diagnostica delle cardiomiopatie, sia per la semplicità di esecuzione e il basso impatto economico, sia per la possibilità di riconoscere precocemente disturbi di conduzione elettrica indicativi di alterato substrato miocardico. Inoltre, la presenza di ritardo di conduzione intraventricolare può aiutare il cardiologo nella scelta terapeutica appropriata in caso di insufficienza cardiaca a ridotta frazione d'eiezione ventricolare sinistra. La lettura dell'elettrocardiogramma è però complessa nella diagnostica delle cardiomiopatie e per questo è importante ripetere il tracciato in occasione della prima visita e, comunque, chiedere al paziente di portare in visione elettrocardiogrammi precedenti, per valutarne anche l'eventuale evoluzione nel tempo.

L'Holter ECG e la prova da sforzo sono le metodiche più semplici nella valutazione del burden aritmico. L'esecuzione dell'Holter a 12 derivazioni permette inoltre di identificare l'eventuale zona miocardica di origine delle aritmie ventricolari, sia come extrasistoli sia come forme ripetitive. Il test cardiopolmonare, inoltre, permette una valutazione più accurata, grazie alla possibilità di avere parametri più accurati del sistema cardio-pneumo-metabolico.

L'ecocardiografia rappresenta la metodica di imaging di primo livello e permette lo studio sia della volumetria delle camere cardiache e della funzione sisto-diastolica e valvolare, sia il riconoscimento di alterazioni strutturali tipiche di cardiomiopia. Generalmente, l'esame ecocardiografico viene ripetuto nel centro Hub, ma è comunque importante che il paziente porti con sé esami precedenti anche in formato digitale. La risonanza magnetica cardiaca ha visto negli ultimi due decenni un'importante evoluzione nello studio delle cardiomiopatie e viene sempre più spesso richiesta come esame d'inquadramento iniziale e/o nella rivalutazione di progressione di malattia. È fondamentale portare con sé il formato digitale dell'esame in quanto non sempre fattibile nel centro Hub per una ridotta disponibilità: questo permette che lo specialista in cardiomiopatie o il cardiologo imager possa rivalutare le immagini di risonanza per valutare eventuali alterazioni tipiche di malattia. Altri esami radiologici o di Medicina nucleare, come la tomografia computerizzata coronarica o la scintigrafia miocardica con tracciante osseo, sono indicati solo nel sospetto di specifiche cardiomiopatie.

In casi rari e selezionati, si rende necessaria l'ospedalizzazione del paziente, generalmente in regime di elezione, per lo svolgimento di esami diagnostici che richiedono il ricovero (in particolare lo studio elettrofisiologico, la biopsia endomiocardica, l'angiografia coronarica o il cateterismo cardiaco destro). In altri casi, il ricovero si rende necessario in urgenza in caso di riacutizzazione di scompenso cardiaco o in caso di elevato burden aritmico difficilmente trattabile in regime ambulatoriale.

Allegato 5. Test genetico e Screening Familiare

Nell'ambito di una prima visita l'approccio deve essere sistematico e comprendere:

1. Anamnesi familiare di almeno 3 generazioni. Lo scopo è identificare una malattia ereditaria all'interno della famiglia, il pattern di ereditarietà, i soggetti a rischio e le caratteristiche cliniche (età di insorgenza, severità della patologia, espressione fenotipica e risposta alla terapia medica). È raccomandata la costruzione grafica dell'albero genealogico che riporti per ogni componente il sesso, l'età, l'evento morte con la relativa causa scatenante e la presenza o meno di cardiomiopatia.

2. Attenta valutazione delle indicazioni. E' indicato in tutti i soggetti con diagnosi di DCM/NDLVC, ACM e HCM senza evidenti *triggers* ambientali, in particolare in presenza di storia familiare di cardiomiopatia o, nelle forme sporadiche, in presenza di "*red flags*" indicative di eziologia genetica (da applicare soprattutto in DCM e ACM). Il test genetico ha lo scopo di identificare una variante "patogena" (P) o "verosimilmente patogena" (LP). Qualora nel probando della famiglia venga individuata una mutazione, la ricerca mirata della stessa verrà estesa ai familiari di primo grado. Talora, i criteri stringenti di classificazione delle varianti portano all'identificazione di varianti di incerto significato (VUS), rendendo di fatto il test genetico inconclusivo. Il regolare follow-up dei pazienti e dei familiari può tuttavia portare alla riclassificazione di una variante VUS.

Il timing più appropriato per l'esecuzione del test non è definito, ma in considerazione delle importanti implicazioni cliniche e terapeutiche che ne derivano, viene eseguito solitamente al momento della diagnosi; il risultato andrebbe rivalutato periodicamente in considerazione della continua riclassificazione delle varianti identificate.

3. Screening familiare. I familiari di primo grado in senso verticale e orizzontale devono sottoporsi a visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma transtoracico. Nei familiari di portatori di mutazione P o LP è inoltre indicata la conferma della mutazione tramite metodica Sanger, da prelievo di sangue venoso o campione di mucosa buccale.

Lo screening deve riguardare tutti i soggetti di età superiore a 10-12 anni e il follow-up dei familiari di pazienti affetti da cardiomiopatia deve essere eseguito ogni 3 anni dal 18° fino al 50° anno di età. Nei portatori di mutazione P o LP, la rivalutazione clinico-strumentale è indicata ogni 12 mesi. Anche i familiari di portatori di mutazioni VUS o in cui non sia stata identificata una mutazione genetica determinante la patologia sono tenuti ad eseguire periodiche rivalutazioni clinico-strumentali. I familiari non portatori di mutazione P o LP, nei quali lo screening basale sia risultato nella norma, possono astenersi dall'eseguire screening periodico e devono sottoporsi a una nuova valutazione cardiologica in caso di comparsa di sintomi.

Allegato 6. Scale di valutazione per l'attivazione dell'Assistenza Integrata Domiciliare

CLINICAL FRAILTY SCALE - SCALA CLINICA PER LA FRAGILITÀ*



Questa scala clinica per valutare la fragilità del paziente deve essere utilizzata dal Medico di Medicina Generale e richiede il suo giudizio clinico. Il MMG deve inserire il paziente nella categoria che lo descrive meglio. Le diverse categorie sono ben illustrate nelle corrispondenti brevi descrizioni. La maggior parte degli aspetti da considerare sono ben noti ai Medici di Medicina Generale (ad esempio: se il paziente ha patologie attive, se esse sono ben controllate, o se il paziente presenta sintomi di malattia). Alcuni aspetti potrebbero richiedere domande aggiuntive da rivolgere al paziente (per esempio se lui/lei necessita di aiuto per attività strumentali della vita quotidiana di livello superiore (IADL) quali la gestione delle finanze, dei trasporti, l'effettuare lavori domestici pesanti, la gestione dei farmaci; se lui/lei ha bisogno di aiuto con tutte le attività all'aperto e con la cura della casa; o se lui/lei necessita di un aiuto anche per le attività di base come lavarsi o vestirsi).



1 – MOLTO IN FORMA
Persona **forte, attiva, energica e motivata**. Pratica **regolare esercizio fisico** e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia d'età.



2 – IN FORMA
Persone che **non hanno sintomi della malattia attivi**, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso sport o sono **a volte** molto attive, a seconda della stagione



3 – SE LA CAVA BENE
Persone, i cui **problemi medici sono ben monitorati**, ma **non sono** però **regolarmente attive** al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.



4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE
Anche se **non** dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività **a causa di sintomi di malattia**. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e / o stanchi durante il giorno.



5 – LEGGERMENTE FRAGILE
Persone spesso evidentemente rallentate nei **movimenti** e nelle **attività** più impegnative della **vita quotidiana** (ad es. gestione delle finanze, locomozione, lavori domestici pesanti, gestione dei farmaci) e **hanno bisogno di aiuto**. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.



6 – MODERATAMENTE FRAGILE
Queste persone hanno bisogno di **assistenza in tutte le attività esterne alla casa** e nella **gestione delle finanze**. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di **aiuto per lavarsi** e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.



7 – MOLTO FRAGILE
Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro ~ 6 mesi).



8 – FRAGILITA' MOLTO GRAVE
Queste persone **si avvicinano al decesso** e sono **completamente dipendenti dagli altri**. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.



9 - MALATO TERMINALE
Queste persone hanno **un'aspettativa di vita <6 mesi** e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.

Libera traduzione della Clinical Frailty Scale per gentile concessione degli autori. I 7 stadi della versione originale inglese sono stati sviluppati da K. Rockwood e coll., testati psicometricamente (Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495) e applicati come parte dello studio canadese sulla salute e l'invecchiamento (CSHA) e ulteriormente sviluppati (Geriatric Medicine Research, Dalhousie University. Clinical Frailty Scale [Internet]. 2007-2009, Version 1.2. [citati il 16.09.2014]. URL: http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm).

| Matrice delle revisioni | | | | | |
|-------------------------|------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Revisione | Data | Descrizione / Tipo modifica | Referente per la redazione | Verificata da | Approvata da |
| 00 | 12/12/2024 | Emissione | Marco Merlo | Daniela Pavan Andrea Di Lenarda | Calci Mario |
| 01 | | | | | |
| 02 | | | | | |

A cura della rete insufficienza cardiaca cronica

Gruppo redazionale

| | |
|-------------------------------|--------------------|
| Battiston Stefania | Imazio Massimo |
| Ballarin Eleonora | Lardieri Gerardina |
| Cataldi Luigino | Mazzaro Enzo |
| Cherubini Antonella | Merlo Marco |
| Cogo Paola | Pavan Daniela |
| D'Agata Mottolese Biancamaria | Radini Donatella |
| De Carli Stefano | Sinagra Gianfranco |
| Di Lenarda Andrea | Sponga Sandro |
| Driussi Mauro | Toffolo Massimo |
| Fresco Claudio | Vendramin Igor |
| Gardin Arianna | Vriz Olga |
| Geri Barbara | |

Revisione

Calci Mario
Chiandetti Roberta

IL PRESIDENTE

IL SEGRETARIO GENERALE