- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:25:45

Commento editoriale

Verso una rete italiana per la cura e lo studio dell'amiloidosi cardiaca

Claudio Rapezzi[1,2]

[1]*Centro Cardiologico Universitario, Università degli Studi, Ferrara*
[2]*Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, Cotignola (RA)*

G Ital Cardiol 2021;22(8):635-637

In questo numero del Giornale, Emdin et al.[1] presentano e discutono il loro modello organizzativo per la diagnosi, la cura e il follow-up dei pazienti con amiloidosi cardiaca (AC). Di fatto gli autori propongono un documento di consenso che rappresenti una guida pratica per la diagnosi e la gestione dei pazienti con AC fruibile da i tutti i professionisti della rete toscana dei cardiologi ospedalieri. È un articolo ben fatto, chiaro e facilmente leggibile, che condensa le informazioni di minima necessarie per gestire un caso con supposta o certa amiloidosi e allo stesso tempo propone scenari organizzativi concreti.

LA RIVOLUZIONE EPIDEMIOLOGICA DELL'AMILOIDOSI: DA MALATTIA RARA A CONDIZIONE RELATIVAMENTE FREQUENTE (MA ANCORA SOTTODIAGNOSICATA)

Negli ultimi 10 anni molte cose sembrano cambiate in tema di amiloidosi. Due esempi: nel principale centro del Regno Unito dedicato alla cura dell'amiloidosi, il National Amyloidosis Centre (NAC) di Londra, il numero di diagnosi di amiloidosi da transtiretina (ATTR) ha avuto un andamento esponenziale dal 2008 ad oggi[2]. Per quanto riguarda in particolare la forma "wild-type", il numero di nuove diagnosi per anno è stato mediamente di 120, sino a raggiungere un valore complessivo nel 2019 di 711. Se si considera il più grande registro internazionale dedicato alla ATTR (il registro THAOS) e si limita l'analisi ai Centri che arruolavano pazienti già ai suoi inizi (nel 2007), si osserva un aumento dei casi da 176 a 2176![3,4]

Vi è ampio consenso nel ritenere che questa "esplosione epidemiologica" sia solo apparente, essendo in realtà legata all'aumentata capacità di far diagnosi da parte di tutte le figure mediche interessate: internisti, cardiologi, neurologi ed ematologi. L'aumentata capacità di diagnosi è legata principalmente a tre fattori:

- la disponibilità di nuove terapie specifiche[5-9] (che crea interesse reale e non solo "accademico" alla diagnosi);
- l'aumentata diffusione delle conoscenze (a sua volta realizzata anche grazie al contributo delle industrie farmaceutiche produttrici dei nuovi farmaci, in grado di investire più risorse);
- la disponibilità di metodiche non invasive (tipicamente la scintigrafia con traccianti ossei) che hanno assunto il ruolo di standard diagnostico in molte condizioni, consentendo quindi di evitare (o ridurre) il ricorso alla biopsia[10].

Tutto ciò fa sì che il cardiologo sia sempre più spesso in una posizione "attiva", cioè di ricerca sistematica dell'amiloidosi nei soggetti a rischio, e non più semplicemente "passiva", cioè di conferma della malattia nei pazienti con scompenso cardiaco e stimmate sistemiche ritenute altamente evocative dalla trattatistica del secolo scorso quali porpora orbitale, macroglossia, ipotensione ortostatica, proteinuria.

Questo ampliamento dell'orizzonte diagnostico riguarda un ampio spettro di situazioni[9], in particolare: il soggetto con tunnel carpale, la stenosi aortica degenerativa dell'anziano, la cardiomiopatia ipertrofica idiopatica nell'adulto e nell'anziano, il soggetto avviato ad una scintigrafia total body con tracciante "osseo" per ragioni non cardiache (Figura 1).

PERCHÉ È OPPORTUNA UNA RETE DI CENTRI DEDICATI ALLA MALATTIA

Il cardiologo è quindi sempre più spesso chiamato a cimentarsi di fronte a situazioni cliniche complesse. L'opportunità (addirittura la necessità) di una rete di Centri dedicati alla cura dell'AC nasce da considerazioni sia cliniche sia burocratiche e regolatorie. La concreta prospettiva di una cura medica possibile, non solo per l'amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline (AL) ma anche per la ATTR, amplifica la necessità di una diagnosi precoce e accurata. Il processo diagnostico dell'AC si articola fondamentalmente in tre fasi[9]: 1) il sospetto, 2) la diagnosi di certezza, e 3) la diagnosi eziologica.

A prescindere dal Centro dove lavora, ogni cardiologo che conosca la malattia e che abbia avuto un ragionevole livello di training è in grado di elaborare il *sospetto diagnostico* nei vari contesti in cui il paziente si colloca. Un approccio internistico ed una "cardiomyopathy-oriented mindset", come emerge chiaramente dal lavoro di Emdin et al.[1], offrono un largo numero di "red flags" diagnostiche in grado di orientare il ragionamento.

Anche per quanto riguarda la *diagnosi di certezza* il cardiologo è ben supportato da algoritmi diagnostici prevalentemente non invasivi, validati e accettati dalle principali autorità regolatorie e dagli steering committee di molti studi scientifici[8]. La flowchart proposta da Gillmore et al.[10] è in questo senso un punto di riferimento. Altrettanto codificato è, sulla carta, il ricorso alla biopsia e alle diverse tecniche istologiche per la *diagnosi eziologica*, qualora il grado di captazione mio-

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore
L'autore dichiara nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Claudio Rapezzi Cattedra di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ospedale di Cona, Via Aldo Moro 8, 44124 Cona (FE)
e-mail: rpzcld@unife.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:25:45

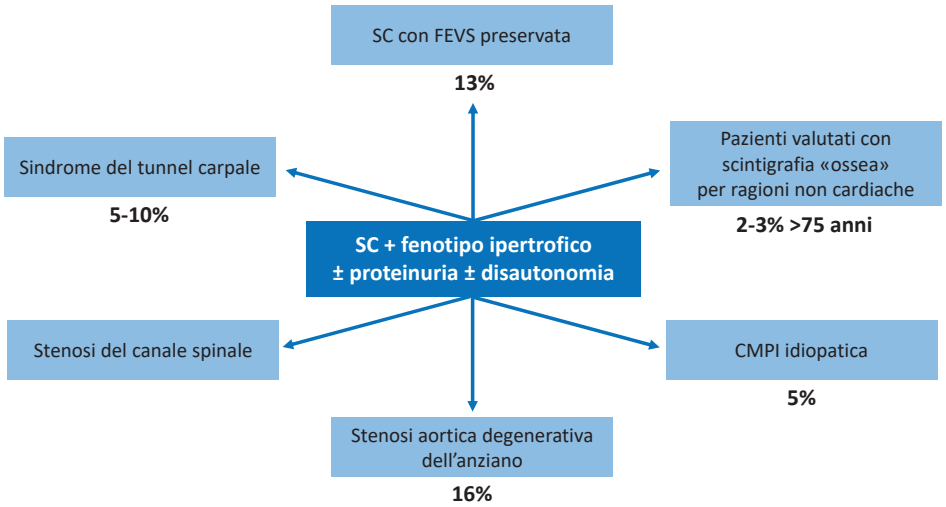

Figura 1. Recente ampliamento dell'orizzonte diagnostico dell'amiloidosi cardiaca. La consapevolezza della possibile associazione con la cardiomiopatia amiloidotica (soprattutto ATTR) ha spinto il cardiologo a ricercare attivamente tale condizione in diversi contesti clinici ed in diverse condizioni patologiche. Le percentuali indicate si riferiscono alla prevalenza media approssimativa dell'associazione (considerando le varie condizioni patologiche come denominatore).
CMPI, cardiomiopatia ipertrofica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; SC, scompenso cardiaco.

cardica del difosfonato sia debole o coesista una proteina monoclonale patologica.

Non tutti i Centri però sono autosufficienti. In modo particolare la valutazione genetica e, soprattutto, la possibilità di effettuare e interpretare biopsie sono alla portata di un numero limitato di Centri e rappresentano i veri colli di bottiglia per una diffusione su larga scala della diagnosi. Il lavoro di Emdin et al.[1] propone una "classica" suddivisione in esami di I, II e III livello e in Centri "periferici" e "di riferimento" a seconda della possibilità o meno di effettuare analisi appunto di III livello (test genetici ed esami istologici) e propone giustamente la messa in rete di tali Centri. In realtà, al di là della specifica realtà toscana, il fattore più spesso limitante è costituito dall'accesso alla biopsia ed in particolare a quella endomiocardica, mentre i Centri in grado di effettuare test genetici sono relativamente più numerosi.

Il Centro di III livello non deve infatti limitarsi alla mera esecuzione della biopsia ma deve fornire tutto l'expertise necessario per arrivare ad una diagnosi eziologica certa. La zona di incertezza più frequente a tale riguardo è costituita dalla coesistenza di positività a differenti anticorpi (lambda e/o kappa e TTR ad esempio) che porta alla necessità di valutazione al microscopio elettronico o alla spettrometria di massa. Solo una interpretazione veramente integrata dei vari esami, auspicabilmente collegiale e quindi tipicamente fornita da una rete di specialisti, può risolvere (nella maggior parte dei casi) tali dubbi[9].

Le altre aree grigie più frequenti nella pratica clinica, e quindi le situazioni a massima necessità di discussione all'interno di un team dedicato, sono costituite dalla coesistenza di gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) e ATTR (più del 20% dei pazienti anziani)[11] e dai casi in cui il risultato della scintigrafia è discrepante rispetto agli altri dati (con possibilità sia di falsi positivi sia di falsi negativi scintigrafici).

Esistono poi dei ruoli di tipo regolatorio che solo un Centro di riferimento, idealmente regionale, può svolgere, come la certificazione di "malattia rara" o la prescrizione dei nuovi farmaci "disease-modifying" per cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prevede Centri e registri dedicati.

DAI PERCORSI REGIONALI ALLA RETE NAZIONALE DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

Se è vero che esiste un preciso valore terapeutico dell'organizzazione sanitaria nella cura del paziente con AC, allora la creazione di una Rete Nazionale dell'Amiloidosi, a partire dai percorsi e dalle reti regionali, rappresenta uno sviluppo logico e desiderabile. In Italia, 35 anni fa, il gruppo di Pavia (Giampaolo Merlini) creò, all'interno della Fondazione Policlinico San Matteo, un Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche che in questi anni, partendo da un'esperienza soprattutto ematologica, ha funzionato come punto di aggregazione per centinaia di pazienti e decine di medici di varie specialità, generando una ricerca innovativa e una pratica clinica di altissimo livello.

Una rete italiana per la studio e la cura dell'AC potrebbe e dovrebbe nascere all'interno delle due associazioni scientifiche cardiologiche (ANMCO e SIC) e in collaborazione fra di loro per poi eventualmente interagire con società scientifiche di altre specialità: Ematologia, Medicina Nucleare, Neurologia, nonché con il Centro di Pavia e la stessa Società Italiana per l'Amiloidosi. Le funzioni di questa rete cardiologica potrebbero essere molteplici:

- contribuire a definire, con opportune survey, l'epidemiologia italiana dell'amiloidosi (soprattutto ATTR), anche per facilitare e monitorare nel tempo i processi di rimborsabilità dei nuovi farmaci da parte dell'AIFA;
- creare un database in continuo aggiornamento, fonte di studi scientifici rigorosi;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:25:45

- coordinare le reti regionali di Centri in grado di collaborare alla gestione dei casi più complessi, scambiandosi pareri ed eventualmente aiutando a definire percorsi diagnostici "Hub & Spoke";
- stabilire una piattaforma di aggiornamento continuo delle novità prodotte dalla letteratura;
- creare una rete rapidamente disponibile a condurre trial clinici spontanei o proposti dall'industria, che si preannunciano numerosi nel prossimo futuro.

La buona organizzazione sanitaria è di per sé una buona terapia!

BIBLIOGRAFIA

1. Emdin M, Perfetto F, Aimo A, et al. Percorso clinico-assistenziale in rete per la diagnosi e la gestione del paziente con amiloidosi cardiaca. Documento di consenso ANMCO Toscana e SIC Tosco-Umbra. G Ital Cardiol 2021;22:621-34.

2. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2019;140:16-26.

3. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al.; THAOS Investigators. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Eur Heart J 2019 Apr 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173 [Epub ahead of print].

4. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al.; THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol 2016;68:161-72.

5. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.

6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:11-21.

7. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Circulation 2019;139:431-43.

8. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:22-31.

9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2021;42:1554-68.

10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-12.

11. Geller HI, Singh A, Mirto TM, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in wild-type transthyretin amyloidosis. Mayo Clin Proc 2017;92:1800-5.