

L'ETÀ NON È UNA DIAGNOSI

Verso una medicina personalizzata nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM)

Il ruolo della caratterizzazione genetica nella diagnosi e nella presa in carico

EXECUTIVE SUMMARY

L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) rappresenta uno degli esempi più significativi attraverso cui osservare l'evoluzione della medicina verso un approccio sempre più personalizzato. Negli ultimi anni, la disponibilità di strumenti diagnostici più accurati e di terapie innovative ha modificato radicalmente il percorso di cura della malattia, rendendo possibile intervenire più precocemente e con maggiore appropriatezza. In questo scenario, il riconoscimento tempestivo delle **red flags** e il coinvolgimento del medico di medicina generale e degli specialisti di primo livello rivestono un ruolo essenziale per ridurre il ritardo diagnostico e indirizzare il paziente verso percorsi assistenziali dedicati.

In questo contesto, la diagnosi di ATTR-CM non può considerarsi conclusa con la sola valutazione clinica della malattia. La caratterizzazione genetica rappresenta infatti un passaggio fondamentale del percorso diagnostico, in quanto – distinguendo tra la forma ereditaria (ATTRv) e la forma wild-type (ATTRwt) -- orienta la presa in carico clinica, permette di attivare lo screening dei familiari quando indicato e pertanto contribuisce alla definizione di una programmazione assistenziale realmente personalizzata.

Il test genetico assume quindi un valore che va oltre la definizione eziologica della malattia. È uno **strumento di appropriatezza clinica e prescrittiva**, che consente di indirizzare il paziente verso il percorso assistenziale più adeguato, evitando il disagio dovuto ai ritardi diagnostici e ad interventi non necessari, e favorendo pertanto un utilizzo più efficiente delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In questa prospettiva, innovazione e sostenibilità non rappresentano obiettivi contrapposti, ma dimensioni complementari di una stessa strategia di governo clinico.

Nonostante le evidenze scientifiche e le raccomandazioni disponibili, **l'accesso ai test genetici e alla consulenza genetica rimane disomogeneo sul territorio nazionale**. Le differenze organizzative tra Regioni e tra centri determinano opportunità non uniformi di diagnosi, presa in carico e prevenzione familiare, con il rischio di compromettere il principio di equità che dovrebbe caratterizzare il SSN.

Il presente Position Paper, elaborato dal Working Group multidisciplinare promosso da Osservatorio Malattie Rare, propone una riflessione sul percorso diagnostico e assistenziale dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina nell'era della medicina personalizzata. Il documento individua **tre priorità strategiche**:

1. **favorire una diagnosi precoce attraverso il riconoscimento delle red flags e percorsi diagnostici appropriati;**
2. **riconoscere la caratterizzazione genetica come parte integrante dell'iter diagnostico di ATTR-CM;**
3. **garantire un accesso uniforme ai test genetici, alla consulenza genetica e ai percorsi di medicina personalizzata su tutto il territorio nazionale.**

A queste priorità si affianca la necessità di rendere i percorsi concretamente attuabili e misurabili, attraverso modelli organizzativi capaci di assicurare il raccordo tra i professionisti

coinvolti, tempi appropriati di accesso e restituzione dei risultati e indicatori che consentano di monitorare l'effettiva implementazione della caratterizzazione genetica nella pratica clinica.

1. PERCHÉ QUESTO POSITION PAPER

Negli ultimi anni l'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) è passata dall'essere una patologia rara e poco conosciuta ad uno status di condizione per la quale sono oggi disponibili strumenti diagnostici affidabili e opzioni terapeutiche in grado di modificarne la storia naturale. Questo cambiamento impone una revisione del percorso assistenziale, rendendo sempre più importante garantire una **diagnosi tempestiva e capace di orientare correttamente la presa in carico**.

Il presente Position Paper si inserisce nel percorso di approfondimento promosso dal Working Group multidisciplinare coordinato da Osservatorio Malattie Rare. Negli ultimi anni il Gruppo ha dedicato particolare attenzione al tema della **diagnosi precoce dell'ATTR-CM**, approfondendo le principali cause del ritardo diagnostico, il riconoscimento delle *red flags* e il ruolo del medico di medicina generale e degli specialisti di primo livello. Un ulteriore ambito di riflessione ha riguardato l'impatto dell'*ageismo sanitario*, riconosciuto come uno dei fattori che possono contribuire alla mancata diagnosi della patologia e al conseguente ritardo nell'accesso alle cure.

Le riflessioni maturate in questo percorso hanno evidenziato come **il miglioramento della tempestività diagnostica rappresenti una condizione necessaria, ma non più sufficiente**. Nell'attuale scenario terapeutico, caratterizzato dalla disponibilità di trattamenti efficaci e dall'evoluzione della medicina personalizzata, diventa essenziale garantire che la diagnosi sia anche **completa**, così da orientare in modo appropriato le decisioni cliniche, la presa in carico del paziente e l'eventuale valutazione dei familiari.

In questo contesto, la caratterizzazione genetica assume un ruolo centrale. La possibilità di distinguere la forma ereditaria (ATTRv) dalla forma wild-type (ATTRwt) non rappresenta un approfondimento specialistico accessorio, ma un elemento integrante del percorso diagnostico e assistenziale dei pazienti con ATTR-CM. La sua collocazione nel percorso deve tenere conto del quadro clinico, delle caratteristiche del paziente e dell'organizzazione dei servizi, garantendo al tempo stesso che l'accesso al test non sia ritardato o precluso da barriere organizzative.

La caratterizzazione genetica contribuisce infatti a orientare la gestione clinica, consente di attivare, quando indicato, la consulenza genetica e lo screening dei familiari e concorre alla costruzione di un percorso di cura realmente personalizzato. La complessità clinica dei pazienti con ATTR-CM, spesso caratterizzati da età avanzata, comorbidità e politerapia, rende inoltre necessario un approccio multidisciplinare e un efficace raccordo tra i diversi professionisti coinvolti.

Alla luce delle evidenze disponibili, il Working Group ritiene che **la caratterizzazione genetica dei pazienti con ATTR-CM debba essere considerata parte integrante di un percorso diagnostico-terapeutico personalizzato**.

1.2 Perché l'amiloidosi cardiaca rappresenta un caso studio

Le amiloidosi sono un gruppo ben definito di patologie (che possono essere acquisite oppure ereditarie) caratterizzate dall'accumulo extracellulare di sostanza amiloide all'interno dell'organismo. Questa particolare sostanza si presenta sotto forma di piccole fibrille ed è composta da proteine che, per cause diverse, si comportano in maniera patologica. Esistono diverse forme di amiloidosi, ognuna delle quali è dovuta ad una specifica proteina: si tratta di patologie multisistemiche, che colpiscono numerosi organi e tessuti. Uno degli organi principalmente coinvolti è il cuore. Per questo motivo, il termine "amiloidosi cardiaca" viene utilizzato per definire la patologia cardiaca associata alle amiloidosi.

L'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) comprende dunque due forme distinte: la forma **wild-type (ATTRwt)** e la forma **ereditaria o variante (ATTRv)**. Entrambe le forme sono caratterizzate dal deposito nel miocardio di fibrille della proteina transtiretina e da un progressivo danno cardiaco, ma differiscono per la causa della malattia e per alcune importanti implicazioni cliniche e assistenziali. Nella forma **wild-type**, più frequente e tipicamente associata all'età avanzata, la proteina transtiretina è geneticamente normale ma, con l'invecchiamento, tende a perdere stabilità e a depositarsi nei tessuti. Nella forma **ereditaria**, invece, una variante patogenetica del gene *TTR* rende la proteina intrinsecamente instabile, favorendo la formazione di amiloide e la trasmissione della malattia all'interno della famiglia con modalità autosomica dominante.

La distinzione tra le due forme non rappresenta un mero esercizio classificatorio, ma costituisce un elemento fondamentale della presa in carico. Essa consente infatti di **orientare il percorso clinico del paziente**, di identificare eventuali manifestazioni extracardiache associate in particolare alla forma ereditaria e di attivare la consulenza genetica e lo screening dei familiari potenzialmente a rischio.

Negli ultimi anni l'evoluzione delle conoscenze scientifiche ha profondamente modificato l'approccio a questa patologia. **La disponibilità di strumenti diagnostici più accurati, il ruolo crescente della genetica medica, l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche e una maggiore comprensione dei meccanismi biologici della malattia hanno aperto prospettive impensabili fino a pochi anni fa.**

L'amiloidosi cardiaca evidenzia inoltre la necessità di una stretta integrazione tra differenti competenze professionali. Cardiologi, genetisti, farmacologi, medici di medicina generale, internisti e altri specialisti sono chiamati a collaborare all'interno di percorsi assistenziali complessi, nei quali la tempestività della diagnosi e l'appropriatezza delle decisioni cliniche possono influenzare in maniera determinante la prognosi e la qualità di vita delle persone coinvolte.

Per queste ragioni, l'amiloidosi cardiaca costituisce un modello utile per riflettere sul contributo che test genetici, farmacogenetica, appropriatezza prescrittiva e organizzazione delle reti assistenziali possono offrire allo sviluppo di una medicina sempre più personalizzata ed equa.

Box

ATTR-CM in sintesi

- Malattia rara, ma probabilmente sottodiagnosticata.
- Due forme biologicamente distinte: **ATTRwt (non ereditaria)** e **ATTRv (forma familiare)**.

- L'ATTRwt rappresenta la forma più frequente.
- La prevalenza aumenta con l'età.
- È significativamente associata a HFpEF e a stenosi aortica degenerativa.
- È caratterizzata da manifestazioni cardiache ed extracardiache che richiedono un'attenta diagnosi differenziale.
- La diagnosi precoce modifica significativamente le opportunità terapeutiche.
- Nelle forme ereditarie, la diagnosi del caso indice permette lo screening dei familiari.

2. LA MEDICINA PERSONALIZZATA COME MODELLO DI APPROPRIATEZZA CLINICA

2.1 La medicina personalizzata: un nuovo paradigma per il SSN

La medicina personalizzata rappresenta oggi uno dei principali **indirizzi di evoluzione dei sistemi sanitari**. Come evidenziato anche dal *Position Paper "Medicina di precisione e appropriatezza della prescrizione farmacologica"* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'integrazione delle informazioni cliniche, biologiche e genetiche consente di orientare le decisioni diagnostiche e terapeutiche sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, superando modelli di cura uniformi e sempre meno adeguati alla crescente complessità della pratica clinica.

In questa prospettiva, la medicina personalizzata non coincide esclusivamente con l'introduzione di tecnologie innovative o di nuovi farmaci. Rappresenta piuttosto un **modello organizzativo e culturale che mira a garantire, per ogni persona, il percorso diagnostico e terapeutico più appropriato, valorizzando le evidenze scientifiche disponibili e le caratteristiche individuali che possono influenzare l'evoluzione della malattia e la risposta alle cure**.

L'obiettivo è duplice: migliorare gli esiti clinici e utilizzare in modo più efficiente le risorse del SSN. Appropriatezza, equità e sostenibilità non costituiscono infatti obiettivi alternativi, ma dimensioni complementari di uno stesso modello assistenziale.

2.2 Appropriatezza prescrittiva: dalla diagnosi giusta al trattamento giusto

Nel dibattito sulla medicina personalizzata, il concetto di appropriatezza viene spesso riferito alla scelta della terapia più idonea. In realtà, **l'appropriatezza riguarda l'intero percorso assistenziale e inizia molto prima della prescrizione di un trattamento**.

Una terapia può essere definita *realmente appropriata* solo se è preceduta da una diagnosi accurata e completa. La disponibilità di informazioni cliniche, strumentali e genetiche consente di definire con maggiore precisione il profilo del paziente, orientare le decisioni terapeutiche e ridurre il rischio di percorsi assistenziali non ottimali.

Questo approccio assume particolare rilevanza nelle patologie caratterizzate da elevata complessità clinica, nelle quali differenti meccanismi biologici possono manifestarsi con quadri apparentemente simili ma richiedere strategie di gestione diverse. In questi contesti, **la medicina personalizzata non rappresenta un livello aggiuntivo di approfondimento, bensì una condizione necessaria per garantire appropriatezza clinica, efficacia delle cure e sostenibilità del sistema**.

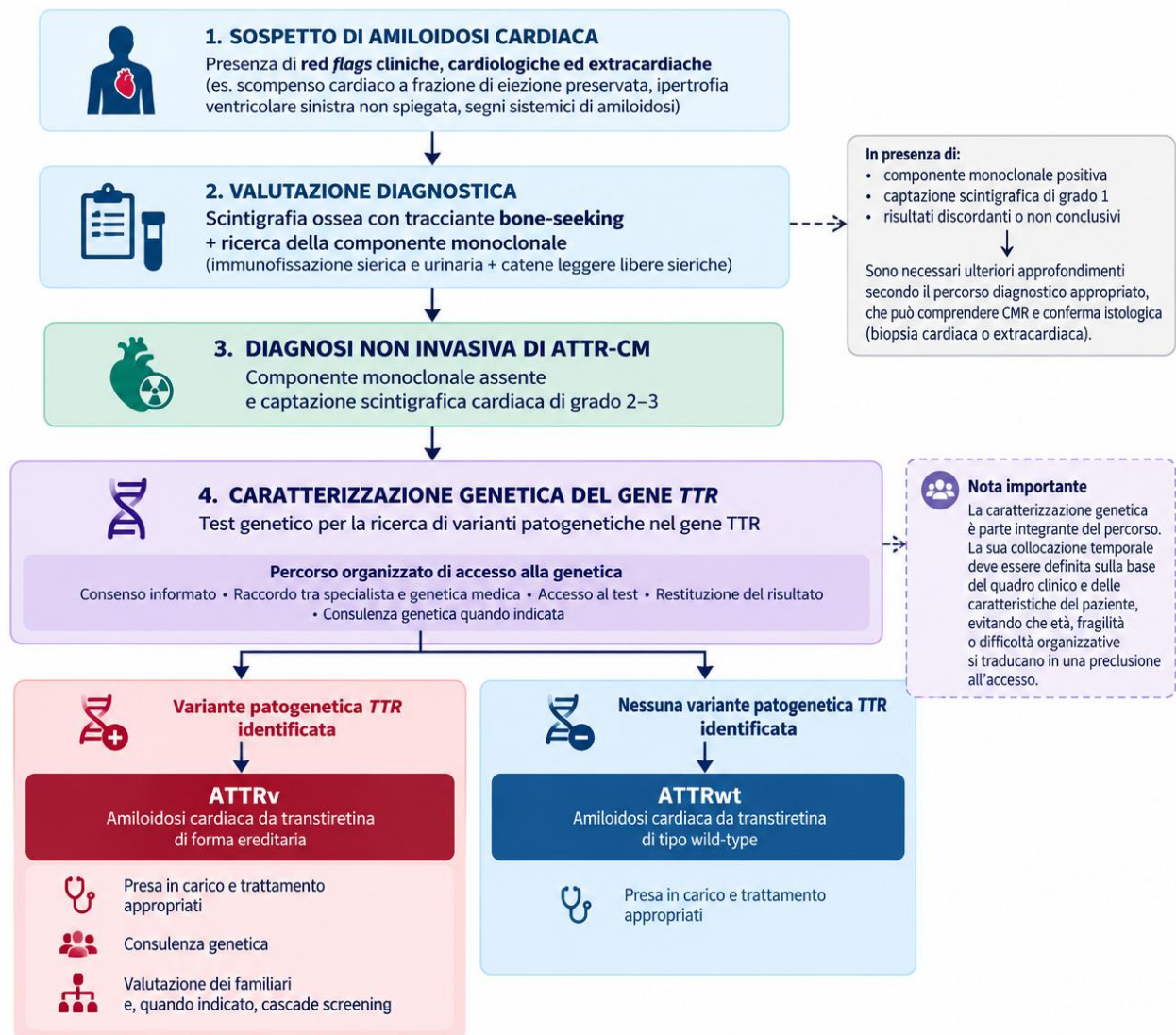
L'amiloidosi cardiaca da transtiretina costituisce un esempio paradigmatico di questa evoluzione.

La distinzione tra la forma wild-type e quella ereditaria non rappresenta infatti un'informazione accessoria, ma un elemento che completa il percorso diagnostico e orienta la successiva presa in carico del paziente.

3. IL RUOLO DELLA CARATTERIZZAZIONE GENETICA NELLA DIAGNOSI DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

Nell'era della medicina personalizzata, la diagnosi di amiloidosi cardiaca da transtiretina non può limitarsi a identificare la presenza della malattia: deve definirne la base biologica attraverso la caratterizzazione genetica.

Algoritmo diagnostico dell'ATTR-CM e ruolo della caratterizzazione genetica



3.1 Diagnosi tempestiva: il primo passo verso la medicina personalizzata

La diagnosi tempestiva rappresenta il primo requisito per garantire un percorso di medicina personalizzata realmente efficace. Nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina, **la disponibilità di strumenti diagnostici affidabili e di terapie innovative rende fondamentale riconoscere precocemente i pazienti, riducendo il ritardo diagnostico e favorendo un accesso tempestivo ai centri di riferimento.**

In questo contesto, il **medico di medicina generale e gli specialisti di primo livello svolgono un ruolo determinante nello sviluppare una cultura del sospetto**, riconoscendo la possibile associazione tra segni, sintomi e manifestazioni cliniche (*red flags*) che possono orientare verso l'ipotesi di ATTR-CM. Rafforzare questa capacità attraverso attività di formazione dedicate e favorire una maggiore integrazione con i centri specialistici rappresentano condizioni essenziali per migliorare il percorso diagnostico.

L'evoluzione delle tecnologie digitali e degli strumenti di supporto alle decisioni cliniche offre inoltre nuove opportunità per identificare precocemente i pazienti a rischio, valorizzando le informazioni disponibili e facilitando l'attivazione dei percorsi diagnostici appropriati. Tali strumenti, pur non sostituendo il giudizio clinico, possono contribuire a ridurre il ritardo diagnostico, soprattutto in patologie caratterizzate da elevata complessità e bassa prevalenza.

La diagnosi tempestiva costituisce tuttavia solo il primo passo del percorso assistenziale. Nell'attuale scenario della medicina personalizzata, **è necessario che il percorso diagnostico prosegua con una caratterizzazione completa della malattia**, comprendente anche la caratterizzazione genetica, **affinché le decisioni cliniche e assistenziali possano essere realmente personalizzate**.

3.2 Dalla diagnosi alla caratterizzazione della malattia

Negli ultimi anni il percorso diagnostico dell'amiloidosi cardiaca ha conosciuto un'evoluzione significativa. L'introduzione di metodiche di *imaging* sempre più accurate e la maggiore conoscenza dei segni clinici della malattia hanno consentito di ridurre il ricorso alla biopsia in molti casi e di aumentare il numero di diagnosi.

Per completare l'inquadramento della malattia è infatti necessario stabilire se il paziente sia affetto da una forma wild-type (ATTRwt) oppure da una forma ereditaria (ATTRv), attraverso l'analisi del gene *TTR*.

Questa distinzione non ha un valore esclusivamente classificativo. Le due forme ATTRwt e ATTRv condividono infatti il meccanismo di deposito della transtiretina, ma differiscono per eziologia, implicazioni familiari, gestione terapeutica e modalità di presa in carico. Per questo motivo, **il test genetico rappresenta il completamento della diagnosi e costituisce il presupposto di un approccio realmente personalizzato**.

La presenza di una variante patogenetica del gene *TTR* identifica una forma ereditaria della malattia e rende necessario attivare un percorso di consulenza genetica, valutare i familiari a rischio e pianificare un follow-up coerente con le possibili manifestazioni cliniche associate alle diverse varianti.

Anche nella forma wild-type il risultato negativo del test genetico assume un valore clinico rilevante, poiché consente di confermare la natura non ereditaria della patologia e di orientare in modo appropriato le successive decisioni assistenziali.

Il test genetico, pertanto, non rappresenta un approfondimento accessorio né un esame riservato a situazioni particolari, ma uno strumento essenziale per definire la natura della malattia e personalizzare la presa in carico sulla base delle sue caratteristiche biologiche.

3.3 Il valore della diagnosi per la famiglia

La caratterizzazione genetica produce inoltre benefici che vanno oltre il singolo paziente.

Nel caso delle forme ereditarie, l'identificazione di una variante patogenetica consente di offrire la consulenza genetica e il test ai familiari potenzialmente a rischio, permettendo di individuare precocemente eventuali portatori prima della comparsa delle manifestazioni cliniche.

Lo screening familiare rappresenta uno degli esempi più concreti di medicina preventiva applicata alle malattie rare. La possibilità di identificare precocemente soggetti geneticamente predisposti consente infatti di programmare un follow-up specialistico, riconoscere tempestivamente l'eventuale comparsa della malattia e favorire un accesso più precoce ai percorsi terapeutici. Le evidenze più recenti sullo screening genetico a cascata nelle famiglie con ATTRv mostrano inoltre che l'identificazione precoce dei portatori consente di impostare una sorveglianza clinica informata dal genotipo, anticipando il riconoscimento della conversione alla malattia manifesta.

In questa prospettiva, **il test genetico assume una duplice funzione: completa la diagnosi del caso indice e genera un beneficio esteso all'intero nucleo familiare, contribuendo a una strategia di sanità pubblica orientata alla diagnosi precoce e alla prevenzione.**

3.4 La caratterizzazione genetica come leva di appropriatezza gestionale e sostenibilità

La caratterizzazione genetica non produce benefici esclusivamente sul piano clinico, ma contribuisce anche a **migliorare l'appropriatezza complessiva del percorso assistenziale**. La disponibilità di un'informazione genetica completa consente infatti di definire con maggiore precisione il profilo del paziente, orientare le successive decisioni diagnostiche, organizzative e terapeutiche e programmare un follow-up coerente con le caratteristiche della malattia.

In questa prospettiva, il valore del test genetico non risiede soltanto nella possibilità di distinguere la forma ereditaria da quella wild-type, ma nella capacità di supportare un utilizzo più appropriato delle risorse sanitarie lungo l'intero percorso di cura. Una diagnosi biologicamente completa riduce infatti l'incertezza decisionale, favorisce la corretta presa in carico nei centri di riferimento, evita approfondimenti non necessari e consente di attivare tempestivamente i percorsi di consulenza genetica e di screening familiare quando indicati.

Come sottolineato anche da AIFA, la medicina personalizzata rappresenta un modello capace di coniugare innovazione, appropriatezza e sostenibilità. In tale contesto, la caratterizzazione genetica nell'ATTR-CM non costituisce un costo aggiuntivo del percorso diagnostico, ma un **investimento nella qualità delle decisioni cliniche e organizzative, con potenziali ricadute positive sull'efficienza del sistema sanitario e sulla capacità di destinare le risorse ai pazienti che possono trarne il maggiore beneficio.**

Affinché questo processo sia realmente efficace e accessibile, risulta tuttavia preliminare **un'azione mirata di educazione sanitaria rivolta alla popolazione**. È infatti indispensabile accompagnare il cittadino e il paziente verso una corretta comprensione di cosa sia il test genetico, scardinando il pregiudizio culturale che lo percepisce erroneamente come una "sentenza" inappellabile e restituendogli invece il suo reale valore di strumento di libertà, consapevolezza e autodeterminazione per la salute propria e dei propri cari.

BOX

LA PROSPETTIVA FUTURA: UN RUOLO PIÙ PRECOCE PER IL TEST GENETICO?

Oggi la caratterizzazione genetica ha un ruolo consolidato nel percorso dell'ATTR-CM: consente di distinguere la forma ereditaria (ATTRv) dalla forma wild-type (ATTRwt), orientando la presa in carico del paziente e, in presenza di una variante patogenetica, la consulenza genetica e la valutazione dei familiari.

L'evoluzione delle tecnologie di sequenziamento, la crescente disponibilità dei test genetici e l'ampliamento delle conoscenze sul rapporto tra genotipo e manifestazioni cliniche aprono tuttavia una prospettiva ulteriore: valutare se, in specifici contesti clinici, l'informazione genetica possa contribuire non soltanto alla caratterizzazione della malattia già diagnosticata, ma anche a orientare più precocemente il percorso diagnostico.

Un ambito di particolare interesse è rappresentato dai pazienti nei quali permane un fondato sospetto clinico di ATTR-CM nonostante un iter diagnostico non conclusivo (ad esempio, in presenza di scintigrafia negativa). In casi selezionati, e in presenza di elementi clinici fortemente suggestivi, la disponibilità precoce dell'informazione genetica potrebbe concorrere, insieme agli altri elementi clinici e strumentali, a indirizzare gli approfondimenti successivi. **In questa prospettiva, sarà importante valutare se l'impiego più precoce del test genetico possa, in specifiche situazioni, contribuire anche a evitare il ricorso ad accertamenti più invasivi, come la biopsia, riducendo il burden diagnostico per il paziente.**

Questa prospettiva richiede tuttavia cautela. Il test genetico non può essere considerato uno strumento di screening indiscriminato né sostitutivo degli accertamenti previsti dal percorso diagnostico. Sarà necessario definire con maggiore precisione i contesti clinici nei quali anticiparne l'impiego possa produrre un reale beneficio, valutandone appropriatezza, valore diagnostico, impatto organizzativo e sostenibilità.

La sfida per il futuro è quindi comprendere se e in quali pazienti la genetica possa passare dall'essere esclusivamente uno strumento di caratterizzazione della ATTR-CM a diventare anche uno degli elementi capaci di contribuire più precocemente alla sua diagnosi.

4. GOVERNANCE E ACCESSO ALLA PRESA IN CARICO

4.1 Dalla caratterizzazione genetica alla governance della presa in carico: superare le disomogeneità di accesso

L'introduzione della caratterizzazione genetica nel percorso diagnostico dell'ATTR-CM rappresenta una delle principali evoluzioni della medicina personalizzata applicata alle malattie cardiovascolari. Tuttavia, l'innovazione produce benefici reali solo quando può essere garantita in modo uniforme ai pazienti che ne hanno indicazione.

Nel SSN **persistono ancora differenze organizzative nell'accesso ai test genetici, alla consulenza genetica e ai percorsi multidisciplinari dedicati alle malattie ereditarie**. Tali disomogeneità possono tradursi in tempi diversi di diagnosi, differenti modalità di presa in carico e opportunità non uniformi per i pazienti e per le loro famiglie.

L'equità di accesso rappresenta pertanto una condizione essenziale affinché la medicina personalizzata possa esprimere pienamente il proprio valore clinico, organizzativo e sociale.

4.2 L'integrazione della caratterizzazione genetica nei PDTA

L'efficacia della caratterizzazione genetica non dipende esclusivamente dalla disponibilità del test, ma dalla sua **integrazione all'interno di percorsi diagnostico-terapeutici strutturati e multidisciplinari**. La medicina personalizzata richiede infatti che le informazioni genetiche siano inserite in un modello organizzativo capace di tradurre il dato biologico in decisioni cliniche e assistenziali appropriate.

In questo contesto, i Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresentano uno strumento essenziale per garantire uniformità di comportamento, appropriatezza prescrittiva e continuità della presa in carico.

Le principali società scientifiche cardiologiche italiane hanno già recepito questa evoluzione. Il PDTA nazionale per l'amiloidosi cardiaca elaborato congiuntamente dalla Società Italiana di Cardiologia (SIC) e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) riconosce la caratterizzazione genetica come parte integrante del percorso diagnostico dell'ATTR-CM, raccomandando l'esecuzione del test genetico nei pazienti con diagnosi di amiloidosi da transtiretina al fine di distinguere la forma ereditaria da quella wild-type e di indirizzare correttamente il successivo percorso assistenziale.

Nella pratica, le modalità di accesso alla caratterizzazione genetica possono infatti differire significativamente tra Regioni e tra centri, sia rispetto ai professionisti abilitati ad attivare il percorso sia rispetto all'organizzazione della consulenza genetica, all'esecuzione del test e alla restituzione del risultato. **Questa variabilità può tradursi in tempi di accesso e di risposta molto differenti e rappresentare, di fatto, una barriera alla piena integrazione della genetica nel percorso dell'ATTR-CM**. L'obiettivo non è individuare un unico modello organizzativo valido per tutti i contesti regionali, ma **garantire alcuni elementi essenziali del percorso: modalità di accesso chiaramente definite, raccordo tra lo specialista che prende in carico il paziente e la genetica medica, corretta gestione del consenso informato, esecuzione del test e restituzione del risultato secondo tempi appropriati, nonché accesso alla consulenza genetica quando indicata**.

GLI ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PERCORSO DI ACCESSO ALLA GENETICA

1



ACCESSO AL PERCORSO

Chi e come attiva la caratterizzazione genetica

- Definizione dei criteri di accesso
- Professionisti abilitati ad attivare il percorso
- Informazione al paziente e consenso alla valutazione genetica



2



RACCORDO TRA SPECIALISTI

Collaborazione tra specialista di riferimento e genetica medica

- Condivisione delle informazioni cliniche rilevanti
- Definizione del percorso più appropriato per il paziente
- Integrazione multidisciplinare (cardiologia, genetica medica e altri specialisti, secondo necessità)



3



TEST GENETICO

Consenso informato ed esecuzione del test

- Consenso informato specifico
- Esecuzione del test genetico per il gene *TTR*
- Gestione e conservazione del campione secondo le procedure definite



4



RESTITUZIONE DEL RISULTATO

Tempi appropriati e responsabilità definite

- Tempi di refertazione appropriati
- Responsabilità definite nella comunicazione del risultato
- Integrazione del risultato nel percorso clinico e assistenziale



5



CONSULENZA GENETICA

Quando indicata, con eventuale percorso familiare

- Consulenza genetica pre e/o post-test, quando indicata
- Discussione delle implicazioni del risultato
- Valutazione dei familiari e, quando appropriato, attivazione del cascade screening



Modelli organizzativi diversi possono garantire lo stesso standard di accesso, appropriatezza e continuità della presa in carico, adattandosi ai differenti contesti regionali, **solo se gli standard sono chiari e condivisi.**

L'integrazione sistematica della caratterizzazione genetica nei PDTA rappresenta pertanto un elemento di qualità organizzativa. Essa favorisce l'omogeneità dei comportamenti clinici, facilita la collaborazione tra cardiologi, genetisti e altri specialisti coinvolti nella presa in carico e contribuisce a garantire che ogni paziente possa beneficiare di un percorso diagnostico completo indipendentemente dal centro di riferimento. **I PDTA dovrebbero tradurre questi elementi essenziali in percorsi organizzativi chiaramente definiti e verificabili, adattati ai differenti contesti regionali ma capaci di garantire livelli omogenei di accesso, appropriatezza e continuità della presa in carico.**

L'obiettivo, oggi, non è quindi definire nuovi standard diagnostici, ma favorire un'applicazione uniforme delle indicazioni già condivise dalla comunità scientifica, riducendo le differenze organizzative ancora presenti sul territorio nazionale.

Box

Il PDTA SIC-ANMCO riconosce che

- il test genetico deve essere eseguito nei pazienti con ATTR-CM;
- la distinzione tra ATTRwt e ATTRv è parte integrante del percorso diagnostico;
- la consulenza genetica e lo screening familiare devono essere attivati nelle forme ereditarie;
- la presa in carico richiede un approccio multidisciplinare e integrato.

4.3 Un approccio multidisciplinare: genetica, farmacologia clinica e personalizzazione delle cure

La medicina personalizzata non si esaurisce nell'esecuzione del test genetico, ma richiede un percorso multidisciplinare capace di trasformare l'informazione biologica in decisioni cliniche appropriate. Per questo motivo, **la caratterizzazione genetica deve essere accompagnata da competenze specialistiche in grado di interpretarne il significato e di integrarlo nella gestione complessiva del paziente.**

Accanto alla **genetica medica**, anche la **farmacologia clinica** svolge un ruolo crescente nello sviluppo della medicina personalizzata. Come evidenziato dal *Position Paper AIFA sulla medicina di precisione e l'appropriatezza della prescrizione farmacologica*, l'esperienza maturata nel campo della **farmacogenetica** ha dimostrato come l'integrazione delle informazioni genetiche possa migliorare l'appropriatezza prescrittiva, contribuendo a individuare il trattamento più adeguato al singolo paziente, a ridurre il rischio di reazioni avverse e a ottimizzare l'impiego delle risorse sanitarie. Parallelamente, una revisione sistematica della terapia farmacologica, particolarmente rilevante nei pazienti anziani, con comorbidità e in politerapia, può contribuire a ottimizzare l'intero percorso assistenziale, riducendo il rischio di interazioni, reazioni avverse e trattamenti non appropriati.

Sebbene nell'ATTR-CM la caratterizzazione genetica abbia oggi finalità prevalentemente diagnostiche e organizzative, piuttosto che farmacogenetiche, essa si inserisce nello stesso paradigma della medicina personalizzata: **utilizzare le informazioni biologiche del paziente per orientare decisioni cliniche**

sempre più appropriate. In questa prospettiva, la collaborazione tra cardiologi, genetisti e farmacologi clinici rappresenta un elemento strategico per garantire qualità prescrittiva, appropriatezza gestionale e sostenibilità del SSN.

La crescente conoscenza delle correlazioni genotipo-fenotipo apre inoltre nuove prospettive per una personalizzazione sempre più precisa della sorveglianza clinica, in particolare nei portatori asintomatici di varianti patogenetiche di TTR. Ulteriori evidenze saranno necessarie per definire in quale misura l'informazione genetica possa contribuire, in futuro, anche a orientare le strategie terapeutiche e il monitoraggio della risposta al trattamento.

box

Il valore economico della diagnosi e della caratterizzazione genetica

Il valore di una diagnosi corretta dell'ATTR-CM può riflettersi anche sull'utilizzo delle risorse sanitarie. In Italia non sono disponibili dei dati aggiornati, ma a titolo esemplificativo proponiamo una breve riflessione basata su una recente analisi condotta sulla prospettiva del Servizio Sanitario spagnolo. L'analisi ha stimato, rispetto alla mancata diagnosi, un risparmio per paziente correttamente diagnosticato pari a **2.289 euro a cinque anni, 2.859 euro a dieci anni e 2.906 euro a quindici anni**, principalmente associato alla riduzione delle ospedalizzazioni cardiovascolari e a una gestione clinica più appropriata.

Questi dati non misurano il valore economico specifico del test genetico, ma mostrano come **completezza e appropriatezza del percorso diagnostico possano generare valore anche per il sistema sanitario**. Resta da approfondire, attraverso studi dedicati, l'impatto economico specificamente attribuibile all'integrazione della caratterizzazione genetica nel percorso dell'ATTR-CM, considerando non soltanto il costo del test, ma i suoi possibili effetti sull'intero percorso assistenziale e sull'utilizzo delle risorse.

5. LE PRIORITÀ PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Affinché la caratterizzazione genetica diventi uno standard assistenziale nell'ATTR-CM è necessario consolidarne l'integrazione all'interno dell'organizzazione del SSN.

Il Working Group individua alcune priorità strategiche:

1. Completare la diagnosi

Riconoscere la caratterizzazione genetica come parte integrante del percorso diagnostico dell'ATTR-CM.

2. Migliorare l'appropriatezza

Integrare cardiologia, genetica medica e farmacologia clinica nei modelli di presa in carico per promuovere decisioni diagnostiche e terapeutiche appropriate e sostenibili.

3. Garantire l'equità

Assicurare un accesso uniforme ai test genetici, alla consulenza genetica e ai percorsi multidisciplinari attraverso l'implementazione dei PDTA e il rafforzamento delle reti assistenziali.

*La progressiva diffusione della medicina personalizzata sta modificando profondamente il modo in cui il SSN affronta la diagnosi e la gestione delle malattie complesse. L'obiettivo non è semplicemente introdurre nuove tecnologie, ma **costruire percorsi assistenziali capaci di integrare le informazioni cliniche, biologiche e genetiche per orientare decisioni sempre più appropriate.***

L'amiloidosi cardiaca da transtiretina rappresenta un esempio concreto di questa evoluzione. La possibilità di distinguere la forma ereditaria da quella wild-type attraverso la caratterizzazione genetica consente di completare la diagnosi, personalizzare la presa in carico, attivare la consulenza genetica e lo screening dei familiari quando indicato e pianificare il follow-up secondo le caratteristiche del singolo paziente.

In questa prospettiva, il valore del test genetico non può essere valutato esclusivamente come prestazione diagnostica. La sua introduzione sistematica nel percorso assistenziale contribuisce infatti a migliorare l'appropriatezza clinica e organizzativa, favorendo decisioni più coerenti lungo tutto il percorso di cura. Una diagnosi biologicamente completa permette di indirizzare il paziente verso il percorso più appropriato, ridurre l'incertezza gestionale e utilizzare in modo più efficiente le competenze professionali e le risorse disponibili.

La sostenibilità del SSN non dipende soltanto dalla capacità di controllare i costi, ma dalla possibilità di investire in strumenti che migliorino la qualità delle decisioni e l'efficienza dell'intero sistema. In questo senso, la caratterizzazione genetica rappresenta un investimento in appropriatezza: una risorsa che, se inserita all'interno di percorsi organizzati e multidisciplinari, contribuisce a generare valore per il paziente, per i professionisti e per il sistema sanitario.

Affinché questi benefici possano tradursi in pratica clinica, è tuttavia necessario superare le attuali differenze organizzative che ancora caratterizzano l'accesso ai test genetici e alla consulenza genetica. La medicina personalizzata può diventare uno standard di cura solo se ogni paziente, indipendentemente dalla Regione di residenza o dal centro presso cui riceve la diagnosi, ha accesso alle stesse opportunità diagnostiche e assistenziali.

Per queste ragioni, il Working Group ritiene che la caratterizzazione genetica debba essere riconosciuta come parte integrante del percorso diagnostico dell'ATTR-CM e che il suo inserimento sistematico nei modelli organizzativi rappresenti una priorità di politica sanitaria, in grado di coniugare innovazione, appropriatezza, equità e sostenibilità.

DAL TEST GENETICO AL VALORE PER IL SERVIZIO SANITARIO



5.1 Dalle priorità all'implementazione: misurare la qualità del percorso

La definizione di priorità condivise rappresenta il primo passo per favorire l'integrazione della caratterizzazione genetica nella presa in carico dell'ATTR-CM. Perché tali indicazioni possano tradursi in un cambiamento effettivo della pratica assistenziale è tuttavia necessario disporre anche di strumenti in grado di misurarne l'implementazione.

In questa prospettiva, l'introduzione nei PDTA e nelle reti assistenziali di un numero limitato di indicatori condivisi consentirebbe di verificare non soltanto la disponibilità del test genetico, ma la sua effettiva accessibilità e integrazione nel percorso di cura, individuando eventuali criticità e disomogeneità territoriali.

Dalle priorità all'implementazione

Indicatori per monitorare la qualità del percorso

AMBITO	INDICATORE PROPOSTO	COSA CONSENTE DI VALUTARE
 Completezza diagnostica	Percentuale di pazienti con diagnosi di ATTR-CM sottoposti a caratterizzazione genetica del gene <i>TTR</i> .	Effettiva integrazione del test genetico nel percorso diagnostico.
 Accesso al percorso	Tempo tra la diagnosi di ATTR-CM e l'attivazione/richiesta della caratterizzazione genetica.	Presenza di eventuali barriere organizzative nell'accesso al test.
 Tempestività	Tempo tra l'esecuzione del test genetico e la restituzione del risultato al paziente.	Efficienza del percorso diagnostico-organizzativo e capacità di garantire tempi adeguati di refertazione e comunicazione.
 Consulenza genetica	Percentuale di pazienti con variante patogenetica <i>TTR</i> avviati alla consulenza genetica.	Continuità tra il risultato del test e la presa in carico genetica.
 Percorso familiare	Percentuale di casi ATTRv nei quali viene proposta, quando indicata, la valutazione genetica dei familiari (<i>cascade screening</i>).	Capacità di tradurre la diagnosi del probando in prevenzione familiare.

6. METODO E COMPOSIZIONE DEL WORKING GROUP 2026

Il documento **“L’età non è una diagnosi. Medicina personalizzata, test genetici e appropriatezza prescrittiva nell’amiloidosi cardiaca”** nasce nell’ambito del percorso di lavoro pluriennale promosso dal Working Group dedicato all’amiloidosi cardiaca, coordinato da **OMaR – Osservatorio Malattie Rare**, che nel corso degli anni ha riunito esperti clinici, rappresentanti delle società scientifiche, associazioni di pazienti e stakeholder istituzionali con l’obiettivo di approfondire temi di rilevanza sanitaria e sociale e contribuire all’elaborazione di proposte condivise.

Ogni anno il Working Group ha scelto di affrontare una tematica specifica, utilizzando l’amiloidosi cardiaca come **caso studio emblematico**, ma sviluppando riflessioni e analisi su questioni di carattere più generale, applicabili alle principali sfide che il sistema sanitario si trova ad affrontare nella gestione delle patologie rare, croniche e complesse.

Nel corso degli anni, il confronto ha riguardato temi di particolare attualità, tra cui il contrasto all’**ageismo** e alle possibili disuguaglianze nell’accesso alla diagnosi e alle cure, il ruolo della **formazione e dell’informazione** per favorire una maggiore consapevolezza tra professionisti sanitari e cittadini, fino ad arrivare, nell’edizione 2026, al tema della **medicina personalizzata, dei test genetici e dell’appropriatezza prescrittiva**.

L’amiloidosi cardiaca rappresenta infatti un modello utile per analizzare alcune delle principali sfide della medicina contemporanea: una patologia rara, complessa e spesso sottodiagnosticata, che evidenzia la necessità di percorsi diagnostici tempestivi, multidisciplinari e integrati, nonché di un utilizzo appropriato delle innovazioni disponibili. Attraverso questo caso studio è possibile affrontare questioni più ampie, quali l’equità di accesso alle cure, la personalizzazione degli interventi terapeutici e la capacità del sistema sanitario di rispondere ai bisogni di una popolazione sempre più caratterizzata dalla presenza di condizioni croniche e complesse.

Nel 2026 il Working Group ha proseguito il proprio percorso di confronto attraverso due incontri a porte chiuse, che hanno coinvolto esperti, società scientifiche, associazioni di pazienti e rappresentanti istituzionali. Gli appuntamenti sono stati dedicati all’approfondimento del ruolo dei test genetici nella medicina personalizzata, dei criteri di appropriatezza nel loro utilizzo nei percorsi diagnostico-terapeutici e delle condizioni necessarie affinché l’innovazione possa tradursi in un reale beneficio per i pazienti.

La presente pubblicazione, redatta da **OMaR – Osservatorio Malattie Rare**, con il patrocinio di **SIMG – Società Italiana di Medicina Generale, Concuore – Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore, fAMY Onlus (Associazione Italiana Amiloidosi Familiare) e Fondazione Italiana per il Cuore, SIGU, Società Italiana di Genetica Umana, SIF, Società Italiana Farmacologia, SIC, Società Italiana Cardiologia, SICge, Società Italiana Cardiologia Geriatrica, ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi ospedalieri** e realizzata con il contributo non condizionante di **Pfizer**, raccoglie le riflessioni emerse dal confronto tra i diversi attori coinvolti, con l’obiettivo di portare all’attenzione dei decisori politici le istanze dei pazienti, delle associazioni che li rappresentano e dei professionisti impegnati nella loro presa in carico.

Sono stati invitati a partecipare al Working Group:

Sen. Elena Murelli, Membro della Commissione X “Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale” del Senato della Repubblica

Sen. Elisa Pirro, Commissione V “Bilancio”, Senato della Repubblica

Sen. Orfeo Mazzella, Commissione X “Affari Sociali, Sanità, Lavoro Pubblico e Privato, Previdenza Sociale”, Senato della Repubblica

On. Ilenia Malavasi, Commissione XII “Affari Sociali”, Camera dei deputati

Silvia Miriam Cammarata, Dirigente delle professionalità sanitarie Farmacista presso Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le regioni

Giuseppe Limongelli, Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare, Regione Campania

Gaetano Piccinocchi, Giunta Nazionale SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e Rappresentante SIMG al Comitato Nazionale Malattie Rare del Ministero della Salute

Marco Merlo, Società Italiana di cardiologia – SIC

Laura Obici, Direttore S.C. Medicina Molecolare, Malattie Rare e Terapie Avanzate, e Dirigente medico presso Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Francesco Cappelli, CRR Toscano per lo studio e la cura delle amiloidosi, AOU Careggi, Firenze

Cristina Meneghin, Direttore comunicazione scientifica Fondazione Italiana per il cuore

Giuseppe Ciancamerla, Presidente Conacuore ODV

Eleonora Grigoletto, Presidente fAMY Onlus (Associazione Italiana Amiloidosi Familiare)

Matteo Floris, Professore associato Genetica medica, Università di Cagliari, SIGU Società Italiana Genetica Umana

Valeria Conti, Professoressa Associata Farmacologia, Università di Salerno, SIF Società Italiana di farmacologia

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Documenti di indirizzo e linee guida

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. **2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies.** *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
2. 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(16):1554-1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072.
3. Porcari A, Chimenti C, Merlo M, et al. **Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per i pazienti con amiloidosi cardiaca. Documento di consenso SIC/ANMCO della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC).** *G Ital Cardiol (Rome).* 2024;25(12):900-920. doi:10.1714/4372.43703.
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). **Position Paper – Medicina di precisione e appropriatezza della prescrizione farmacologica.** Roma: AIFA; 2026.
5. Ministero della Salute. **Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026.** Roma: Ministero della Salute; 2023.

Evidenze cliniche

6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. **Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.** *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
7. Garcia-Pavia P, Sultan M, Gundapaneni B, et al. **Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study.** *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):150-160. doi:10.1016/j.jchf.2023.08.032.
8. Tini G, Milani P, Zampieri M, et al. **Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study.** *Eur J Heart Fail.* 2023;25(6):845-853. doi:10.1002/ejhf.2823.
9. Cappelli F, Del Franco A, Vergaro G, et al. **Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: data from the regional population-based registry.** *Int J Cardiol.* 2023;382:87-90. doi:10.1016/j.ijcard.2023.03.063.
10. Cappelli F, Fumagalli C, Luigetti M, et al. **Cascade genetic screening in families with hereditary transthyretin amyloidosis: diagnostic and prognostic impact.** *Eur Heart J.* 2026;47(32):4462-4476. doi:10.1093/eurheartj/ehag222.

Qualità della vita e impatto della malattia

10. Fumagalli C, Smorti M, Ponti L, et al. **Frailty and caregiver relationship quality in older patients diagnosed with transthyretin cardiac amyloidosis.** *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(6):1363-1367. doi:10.1007/s40520-023-02419-6.
11. Magliano L, Obici L, Sforzini C, et al. **Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy.** *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:163. doi:10.1186/s13023-021-01812-6.
12. Ponti L, Cappelli F, Perfetto F, Maver P, Smorti M. **Caregiver's psychological wellbeing and quality of relationship with cardiac amyloidosis patients.** *Psychol Health Med.* 2023. doi:10.1080/13548506.2023.2280463.
13. Smorti M, Ponti L, Soffio F, et al. **Prevalence of anxiety and depression symptoms in a sample of outpatients with ATTR cardiac amyloidosis.** *Front Psychol.* 2023. doi:10.3389/fpsyg.2022.1066224.
14. Formiga F, García-Pavía P, Martín Sánchez FJ, et al. *Health and economic impact of the correct diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis in Spain.* *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2021; DOI 10.1080/14737167.2021.193394

Fragilità, invecchiamento e ageismo

14. World Health Organization. **Global Report on Ageism.** Geneva: WHO; 2021.
15. Fondazione Longevitas. **Manifesto Europeo contro l'Ageismo.** 2023.
16. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. **Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies.** *Heart.* 2016;102(13):1009-1016. doi:10.1136/heartjnl-2015-308790.

Pubblicazioni istituzionali

17. Rarelab. **Amiloidosi cardiaca. Conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio.** Settembre 2020.
18. Rarelab. **Guida ai diritti esigibili dei pazienti con amiloidosi cardiaca.** Dicembre 2023.

SITOGRAFIA

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): <https://www.aifa.gov.it>
- Osservatorio Malattie Rare (OMaR): <https://www.osservatoriomalattierare.it>
- International Society of Amyloidosis (ISA): <https://www.isaamyloidosis.org>
- Società Italiana di Cardiologia (SIC): <https://www.sicardiologia.it>
- Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO): <https://anmco.it>

- fAMY Onlus – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare: <https://www.famy.it>
- Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia: <https://www.amiloidosi.it>