

Razionale e valore fondamentale della Rete Italiana integrata dell'Amiloidosi Cardiaca

Gianfranco Sinagra^{1,2}, Michele Emdin^{3,4}, Marco Merlo^{1,2}, Giuseppe Vergaro^{3,4}, Alberto Aimo^{3,4}, Elena Biagini^{2,5}, Massimo Imazio⁶, Aldostefano Porcari^{1,2}, Giuseppe Limongelli^{2,7}, Alberto Cipriani^{2,8}, Marco Canepa⁹, Beatrice Musumeci¹⁰, Matteo Cameli¹¹, Lia Crotti^{2,12,13}, Gianluca Di Bella¹⁴, Andrea Di Lenarda¹⁵, Francesco Cappelli¹⁶, Cristina Chimenti¹⁷, Laura Obici^{2,18}, Massimo Iacoviello¹⁹, Stefano Perlini^{2,20}, Maurizio Pieroni²¹, Marco Metra²², Fabrizio Oliva²³, Pasquale Perrone Filardi²⁴, Furio Colivicchi²⁵, Ciro Indolfi^{26,27}

¹S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardioracovascolare, Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste, Trieste

²European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart)

³Health Science Interdisciplinary Center, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

⁴Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

⁵Unità di Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Diagnostica e Specialistica, Bologna

⁶Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Universitario "Santa Maria della Misericordia", ASUFC, Udine

⁷Unità Malattie Rare Ereditarie Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

⁸Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova

⁹Unità di Malattie Cardiovascolari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

¹⁰Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Roma

¹¹U.O.C. Cardiologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi, Siena

¹²IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Luca, Milano

¹³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

¹⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Messina

¹⁵S.C. Patologie Cardiovascolari, Dipartimento Specialistico Territoriale, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste

¹⁶Centro di Riferimento Regionale per lo Studio dell'Amiloidosi, AOU Careggi, Firenze

¹⁷Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Policlinico Umberto Primo, Sapienza Università di Roma, Roma

¹⁸Centro per la Ricerca e la Cura dell'Amiloidosi, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

¹⁹S.C. Cardiologia, AOU Policlinico Riuniti di Foggia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Foggia

²⁰Unità di Medicina di Emergenza, IRCCS Policlinico Universitario San Matteo, Università degli Studi, Pavia

²¹Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico, Ospedale San Donato, Arezzo

²²U.O.C. Cardiologia, ASST Spedali Civili, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Brescia

²³Unità di Cure Intensive Cardiologiche, Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

²⁴Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

²⁵U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

²⁶Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

²⁷Mediterranea Cardiocentro, Napoli

The perspective on amyloidosis has changed deeply over the last 10 years following major advances in diagnosis and treatment options, especially in cardiac amyloidosis. This intrinsically heterogeneous disease exposes to the risk of fragmentation of knowledge and requires the interaction among experts of different specialties and subspecialties. Suspicion of disease, timely recognition and confirmation of final diagnosis, prognostic stratification, clinical management and therapeutic strategies represent essential steps to be taken. Missing or delaying the diagnosis may have dramatic impact on patient outcome, as in the case of

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 01.12.2022; accettato 05.12.2022.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

chemotherapy in unrecognized light-chain amyloidosis. Therefore, there is an urgent need for the foundation of an Italian Amyloidosis Network to deal with the challenges of this condition and orient clinical management at national and local levels. The present consensus document aims to provide the rationale and scopes of the Italian Amyloidosis Network, which has been conceived as an organizational framework for professionals managing patients with amyloidosis.

Key words. Cardiac amyloidosis; Clinical management; Differential diagnosis; Perspectives; Treatment.

G Ital Cardiol 2023;24(2):93-98

LE PRIME RILEVAZIONI E LA VISIONE DI CLAUDIO RAPEZZI

Il volto dell'amiloidosi cardiaca nell'epoca contemporanea è profondamente cambiato grazie alla possibilità di raggiungere una diagnosi di certezza con approcci spesso non invasivi e allo sviluppo di nuove molecole "disease-modifying" in grado di agire sulla cascata amiloidogena^{1,2}. Questi importanti avanzamenti hanno modificato radicalmente l'epidemiologia, la storia naturale e la prognosi della patologia, oggi non più rara (soprattutto nella sua eziologia legata alla transtiretina) e finalmente trattabile^{3,4}. Emerge pertanto la necessità della costruzione di una rete capillare (che comprenda centri di riferimento e periferici) e multidisciplinare per affrontare le nuove esigenze cliniche di questi malati, per promuovere la ricerca clinica collaborativa e le iniziative educative e di formazione.

L'amiloidosi è una malattia intrinsecamente interdisciplinare che richiede una collaborazione fra specialisti di diverse discipline. Il work-up diagnostico e le complesse decisioni cliniche sono basati su un mix impegnativo di valutazione clinica, imaging cardiologico, radiologico e nucleare, a cui si affianca il mondo dell'istopatologia, della proteomica e della genetica⁵. In questo contesto il cardiologo contemporaneo assume sempre più spesso una posizione "attiva", cioè di ricerca sistematica dell'amiloidosi nei soggetti a rischio per favorirne una diagnosi precoce e una gestione clinica, terapeutica e di follow-up tempestiva e accurata⁶.

La costruzione di una Rete Italiana dei Centri dell'Amiloidosi Cardiaca, promossa dalla Società Italiana di Cardiologia (SIC) in partnership con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), aggregando la disponibilità di vari professionisti ed associazioni, rappresenta quindi la risposta articolata di una comunità clinica e scientifica alla sfida intrinseca posta da questa malattia. Tra le caratteristiche fondamentali della rete ideale:

- la capacità di creare contatti stabili tra centri in grado di collaborare alla gestione dei casi, inclusi i più complessi, disegnando e supportando percorsi diagnostico-terapeutici anche di livello avanzato, in analogia a proposte già in atto in Regioni come la Toscana dove esistono percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) definiti⁷;
- definire protocolli diagnostico-terapeutici condivisi che assicurino a tutti i pazienti una cura allo stato dell'arte;
- mettere a disposizione di ciascun centro un accesso dedicato (o comunque facilitato) alla diagnostica avanzata con risonanza magnetica cardiaca, medicina nucleare in tutte le sue evoluzioni, biopsia endomiocardica (esecuzione e interpretazione) e metodiche ibride, tipizzazione dei depositi di amiloide con immuno-microscopia elettronica e spettrometria di massa. Nel caso tali strutture non si trovino all'interno di uno stesso centro terziario, la rete dovrà

garantire al paziente di poter ricevere, a livello nazionale, i percorsi diagnostico-terapeutici più accurati;

- definire con accuratezza la reale epidemiologia italiana e la reale storia naturale della malattia nel suo complesso e in specifici sottogruppi, soprattutto nella forma associata a transtiretina, anche per facilitare i processi di rimborsabilità dei nuovi farmaci da parte degli enti regolatori come l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), consentendo alle Società Scientifiche che rappresentano i clinici di divenire un polo dialettico privilegiato con gli enti regolatori;
- creare, alimentare e gestire un database dinamico in continuo aggiornamento per la conduzione di studi scientifici collaborativi, condotti con metodologia rigorosa, che dal centro promotore si possano rapidamente diffondere al resto della rete. L'impiego di specifici software per l'estrazione mirata dei dati rilevanti per specifici progetti a partire dai database delle istituzioni partecipanti concorrerà a garantire gli aspetti di privacy;
- generare idee ed ipotesi di ricerca (studi osservazionali o trial clinici spontanei o proposti dall'industria, che si preannunciano numerosi nel prossimo futuro);
- redigere documenti finalizzati alla standardizzazione dei processi di cura e alla descrizione dei modelli organizzativi complessi legati alla malattia (PDTA);
- organizzare e promulgare campagne educazionali e meeting regionali e nazionali di divulgazione allo scopo di accrescere la consapevolezza di malattia al di fuori dei centri di riferimento (con particolare riferimento alla realtà cardiologica extraospedaliera e alla Medicina Generale) in modo da favorire e consolidare la costituzione di nuovi centri di riferimento in particolare nelle Aree del Centro-Sud Italia, attualmente carenti;
- stabilire una piattaforma di aggiornamento continuo delle novità prodotte dalla letteratura in forma di webinar o meeting face-to-face.

Fin dall'iniziale concezione della rete, con il Prof. Claudio Rapezzi, abbiamo fortemente creduto alla partnership con le associazioni e la già consolidata e storica rete italiana per l'amiloidosi coordinata dal Policlinico San Matteo di Pavia ed in questo spirito SIC ed ANMCO hanno avviato un'indagine preliminare volta a caratterizzare l'insieme dei centri che si occupano della malattia sul territorio nazionale. L'indagine, nata in collaborazione con SIC e ANMCO, ha permesso di identificare 67 strutture interessate alla gestione della patologia o già coinvolte nell'assistenza a pazienti affetti: 37 al Nord, 17 al Centro e 13 al Sud. Centri, questi, che seguono circa 2000 pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina, il 90% dei quali affetti da una forma "wild type", l'8% da una forma ereditaria e il 2% portatori non affetti. Solo quattro di questi seguono più di 100 pazienti, sei ne seguono tra i 50 e i 99,

tre dici tra i 20 e il 49, quarantacinque centri seguono meno di 20 pazienti, alcuni meno di 10.

Nella visione originale, la Rete è stata ideata come iniziativa ad alta inclusività ed elevato livello di interazione tra i centri partecipanti. La Rete nasce con coordinamento SIC-ANMCO integrando le sue attività con quelle della Società Italiana dell'Amiloidosi (SIA) che fa da sempre perno sul Centro di Pavia; dovrà essere inoltre elevata l'interazione oltre che con la SIA, con le Società di cardiologia interventistica, medicina nucleare, neurologia, ematologia, nefrologia e medicina interna. In tal modo, la Rete Italiana consentirà l'identificazione di/dei centri di riferimento regionali per le Malattie Rare in grado di fornire ai pazienti le esenzioni dal pagamento di visite ed esami e la prescrizione rimborsata delle nuove terapie con registro obbligatorio. La rete dovrà infine essere aperta a tutti gli apporti in ambito di Cardiologia Territoriale extraospedaliera e Medicina Generale. Un particolare rilievo può avere lo sviluppo di una collaborazione coordinata con l'International Society of Amyloidosis (ISA) e il confronto con gli altri network europei e nordamericani.

IL CONTRIBUTO DELLA CARDIOLOGIA ITALIANA ALLA RICERCA SULL'AMILOIDOSI CARDIACA

Negli ultimi anni la Cardiologia italiana ha dato prova di essere protagonista della ricerca scientifica internazionale nel campo dell'amiloidosi cardiaca attraverso la costituzione di network trasversali di ricerca collaborativa su progetti comuni.

Ne è chiaro esempio una survey nazionale coordinata dal Gruppo di Trieste che ha incluso 15 Centri che assistono pazienti con amiloidosi cardiaca in tutto il territorio italiano per stimare la prevalenza della malattia in una coorte non selezionata di soggetti che afferivano agli ambulatori di ecocardiografia per qualunque indicazione clinica (escludendo i pazienti riferiti per nota amiloidosi cardiaca)⁸. Lo studio recentemente pubblicato su *European Journal of Heart Failure*⁸ ha evidenziato come un approccio "cardiomyopathy-oriented" al riconoscimento delle "red flags" ecocardiografiche di malattia infiltrativa abbia consentito di orientare gli accertamenti specifici ed identificare la malattia nel 29% dei soggetti con cuori ipertrofici, non dilatati con normale funzione sistolica ed almeno una "red flag" ecocardiografica suggestiva di amiloidosi. La collaborazione tra i Gruppi di Ferrara, Pisa e Trieste ha consentito la pubblicazione su *European Heart Journal*⁵ di un'importante riflessione critica sulle caratteristiche delle cardiomiopatie restrittive identificando i limiti dell'attuale classificazione in questo specifico contesto e proponendo delle possibili linee future per la creazione di una nuova classificazione delle cardiomiopatie. La collaborazione di 14 Centri italiani coordinati dal Gruppo di Genova ha contribuito ad esplorare i pattern di prescrizione, interruzione e implementazione della terapia con betabloccanti nell'amiloidosi cardiaca sul territorio nazionale⁹. Il Gruppo di Brescia ha promosso un'analisi sul ruolo prognostico degli score per lo scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata nell'amiloidosi cardiaca¹⁰, coordinando i Gruppi di Trieste, Pisa e Ferrara. La collaborazione dei Gruppi di Ferrara, Pisa e Trieste con il National Amyloidosis Centre di Londra ha permesso la pubblicazione di un'analisi critica di confronto dei Position Statement sulla diagnosi e gestione dell'amiloidosi cardiaca pubblicati dalle principali Società Scientifiche Cardiologiche internazionali¹¹. Il Gruppo

di Milano e il Gruppo di Firenze hanno pubblicato un'analisi su pazienti giunti per sospetta cardiomiopatia ipertrofica che ha evidenziato come il 9% con età >40 anni fosse affetto da amiloidosi cardiaca, con una percentuale che incrementava ad oltre il 20% nel gruppo di soggetti di età >70 anni¹². Il Gruppo di Pisa si è fatto promotore di un'importante metanalisi volta ad indagare la prevalenza di amiloidosi cardiaca in specifici contesti di rilievo per il cardiologo clinico, in collaborazione con i Gruppi di Trieste e Ferrara¹³. La collaborazione dei Gruppi di Bologna e Ferrara ha permesso di indagare l'associazione tra sindrome del tunnel carpale e amiloidosi cardiaca da transtiretina e da catene leggere¹⁴. Il Gruppo di Roma (Sapienza) ha condotto un'analisi sull'accuratezza diagnostica della scintigrafia con tracciante osseo nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina ereditaria¹⁵ coordinando i Gruppi di Firenze, Bologna, Messina, Genova, Pavia e Lecce. Una rete di ricerca orientata allo studio del tracciato elettrocardiografico nell'amiloidosi cardiaca si è costituita tra i Gruppi di Trieste, Firenze, Padova, Roma, Genova, Ferrara e Messina. La fondamentale collaborazione, inclusiva di apporti universitari, ospedalieri e territoriali, ha prodotto un'analisi sul significato dei bassi voltaggi del QRS nella forma da transtiretina e nella forma da catene leggere pubblicata su *JACC Cardio-Oncology*¹⁶ (coordinata dal Gruppo di Padova) e un lavoro promosso e coordinato dal Gruppo di Trieste recentemente pubblicato su *European Journal of Heart Failure*¹⁷ che ha identificato per la prima volta i predittori elettrocardiografici dell'impianto di pacemaker definitivo nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina e da catene leggere, con rilevanti implicazioni cliniche nella gestione dei malati.

Questi successi in ambito di ricerca scientifica nell'amiloidosi cardiaca hanno fatto rivivere lo spirito GISSI che implementando buone prassi ha trasferito conoscenze e dimostra la capacità di alcuni gruppi cardiologici di fare rete efficacemente, reclutare pazienti, generare idee e coordinare iniziative italiane ed internazionali di successo. Attualmente sono impegnate in vari progetti anche a carattere internazionale i Gruppi di Trieste, Pisa, Firenze, Roma, Genova, Padova, Brescia, Bologna e Messina. Alcuni Gruppi in particolare hanno instaurato una intensa collaborazione con il National Amyloidosis Centre di Londra che è approdata alla pubblicazione di importanti lavori scientifici "landmark" nel campo dell'amiloidosi cardiaca quali "Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis"¹⁸ (in collaborazione con Trieste, Bologna e Ferrara), "Multi-imaging characterization of cardiac phenotype in different types of amyloidosis"¹⁹ (in collaborazione con Trieste), "Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis"²⁰ (in collaborazione con Firenze e Pisa), e "Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years"²¹ (in collaborazione con Trieste).

LA RETE ITALIANA DELL'AMILOIDOSI, POLICLINICO SAN MATTEO PAVIA

In Italia, 35 anni fa, il gruppo di Pavia, diretto dal Prof. Giampaolo Merlini, ha creato all'interno della Fondazione Policlinico San Matteo, un Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche che, 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. La fondazione del Centro è andata di pari passo con la creazione della prima rete nazionale dedicata alle amiloidosi sistemiche a livello internazionale. Gli obiettivi fondanti della Rete erano la condivisione della conoscenza su queste malattie rare e la condivisione di un protocollo diagnostico e terapeutico con tutti i centri distribuiti su tutto il territorio nazionale per assicurare a tutti i pazienti una cura allo stato dell'arte. Dalla sua fondazione, nel 1987, il gruppo italiano si riunisce regolarmente ogni anno per un aggiornamento scientifico e per aggiornare il protocollo diagnostico-terapeutico (<https://www.amiloidosi.it/>). Il Centro coordina la Rete nazionale in base ad un principio centrifugo, stimolando e sostenendo la creazione di centri periferici, migliorando la conoscenza della malattia e facilitando l'accesso dei pazienti nella propria area di residenza ad una diagnostica e terapia avanzate. Il Centro di Pavia è divenuto uno dei principali centri internazionali per le amiloidosi sistemiche sviluppando nuovi strumenti diagnostici (immuno-microscopia elettronica, proteomica, nuovi coloranti), nuovi biomarcatori, che hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico e nuovi standard di terapia adottati a livello internazionale e ha diretto lo studio che ha portato all'approvazione del primo trattamento per l'amiloidosi da catene leggere. Ha instaurato un dialogo intenso con la Food and Drug Administration per l'utilizzo di biomarcatori come endpoint nei trial regolativi al fine di accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci. Il Centro dispone di un database di più di 3000 pazienti e di una delle principali biobanche a livello internazionale di materiale biologico totalmente annotato clinicamente che rappresenta una risorsa essenziale per la ricerca traslazionale. Il Centro nella pratica clinica, ha promosso la collaborazione tra cardiologi ed ematologi nella gestione e nel trattamento dei pazienti con amiloidosi sistemica da catene leggere essendo il coinvolgimento cardiaco riscontrato nel 60-75% dei pazienti²².

Questa realtà è oggi guidata dal Prof. Giovanni Palladini e rappresenta un'eccellenza italiana nel mondo e un esempio virtuoso di ricerca, trasferimento di conoscenze ed eccellente qualità di cura.

IL NATIONAL AMYLOIDOSIS CENTRE DI LONDRA

La realtà inglese propone sin dalla fine degli anni '90 un modello di Rete Amiloidosi Nazionale che si struttura presso il National Amyloidosis Centre di Londra, luogo di diagnosi e terapia per tutti i pazienti con amiloidosi cardiaca sospetta o confermata del Regno Unito. Il Centro fornisce valutazioni cardiologiche, ematologiche, neurologiche, medico-nucleari, genetiche, ed anatomo-patologiche con analisi di immunostochimica e proteomica. Questa realtà è integrata con i Centri del territorio che riferiscono i pazienti ai quali fornisce supporto attivo dalla diagnosi alla gestione clinica nei casi complessi attraverso valutazioni in presenza presso gli ambulatori londinesi o con modalità telematica attraverso video-consulti.

Il database del National Amyloidosis Centre include oltre 3000 pazienti con differenti forme di amiloidosi sistemiche²³ e rappresenta una fonte per condurre studi di ricerca retrospettivi e prospettici che hanno consentito di indagare aspetti altrimenti frammentati e non necessariamente investigabili con accuratezza nelle realtà territoriali non in connessione. L'aggregazione delle informazioni cliniche ha consentito al

Centro di partecipare ai trial clinici principali sui nuovi farmaci sia nella forma da transtiretina sia da catene leggere e di poter avere un ruolo privilegiato con il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), ente regolatorio inglese per le terapie farmacologiche.

LA RETE ITALIANA DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

La Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca ha la grande opportunità di strutturarsi con penetrazione capillare tra centri regionali o macroregionali di riferimento che partecipano e dialogano tra loro. Il modello organizzativo ritenuto più efficace nel caso dell'amiloidosi cardiaca sembra essere quello della "Rete" di centri con diversi livelli di specializzazione, distinguibili sulla base degli esami che vi si possono eseguire (I, II e III livello). Possiamo definire come "centri periferici" le strutture non dedicate all'amiloidosi cardiaca in cui si possono effettuare esami di II livello. Costituiscono "centri di riferimento" le strutture che rispondono ai seguenti requisiti: 1) la possibilità di eseguire esami di III livello; 2) un'attiva collaborazione fra specialisti di diverse discipline (cardiologi, internisti, ematologi, nefrologi, radiologi, medici nucleari, genetisti) con conoscenza approfondita dell'amiloidosi; 3) un ambulatorio dedicato ai pazienti con amiloidosi; 4) uno specifico interesse di ricerca per l'amiloidosi cardiaca testimoniato dalla partecipazione a studi clinici. I livelli vengono così definiti⁷:

- I livello: valutazione clinica, elettrocardiogramma a riposo e dinamico secondo Holter, dosaggio dei biomarcatori cardiaci ed ecocardiogramma transtoracico;
- II livello: ricerca di componente monoclonale con dosaggio delle catene libere kappa e lambda nel siero e l'immunofissazione sierica ed urinaria, risonanza magnetica cardiaca e scintigrafia cardiaca con tracciante osseo;
- III livello: biopsia del grasso periombelico e/o del cuore con analisi ed interpretazione in anatomia patologica con expertise in amiloidosi, analisi genetica per ricerca di mutazioni della transtiretina.

In tutte le fasi del percorso chi ha identificato il paziente, a qualunque livello si collochi, potrà mantenerne la gestione clinica con possibilità di condivisione di criticità e problemi all'interno della Rete.

Una tale Rete consentirebbe, pertanto, di seguire il paziente nella sua area di residenza e, conseguentemente, di gestire clinicamente e trattare insieme alla possibilità di costituire registri in grado di garantire una copertura sul territorio italiano molto elevata anche nella registrazione di eventi differenti dalla mortalità globale, quindi tradizionalmente meno "hard", come ospedalizzazione per scompenso cardiaco, sviluppo di nuova fibrillazione atriale o ablazione transcatetere, impianto di pacemaker o defibrillatore impiantabile, eventi embolici sistemici, ma fondamentali per rispondere alle "research questions" sull'ottimizzazione della gestione clinica dei pazienti.

IPOTESI DI STUDI FUTURI

Claudio Rapezzi, avendo più volte discusso con le varie componenti e colleghi, lascia alcune linee di ricerca future per la nascente Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca:

- Definire con maggior accuratezza la reale epidemiologia italiana della malattia, soprattutto nella forma associata a transtiretina (studio CATCH), per analizzare la storia naturale dei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III alla presentazione, attualmente esclusi dal percorso tracciato da AIFA per la prescrivibilità del tafamidis in Italia. Alcune sottoanalisi dedicate hanno suggerito come una parte di questi pazienti, specialmente quelli con maggiore capacità funzionale, potrebbero ancora beneficiarsi significativamente del trattamento con tafamidis^{24,25}.
- Esplorare e definire il ruolo dei nuovi traccianti per l'imaging dell'amiloidosi cardiaca, come ad esempio i traccianti utilizzati per la tomografia ad emissione di positroni (PET). La prima evidenza per l'impiego clinico del [18F]-Florbetaben nella diagnosi differenziale dell'amiloidosi da catene leggere rispetto alla forma da transtiretina è derivata recentemente dalla Scuola di Pisa²⁶.
- Indagare il ruolo del test da sforzo con consumo di ossigeno nella fisiopatologia, gestione clinica e stratificazione prognostica dei pazienti con amiloidosi cardiaca.
- Esplorare l'utilità diagnostica del "calcium score" misurato con tomografia computerizzata nel planning preoperatorio dei pazienti con stenosi aortica severa candidati ad impianto transcateretere o sostituzione chirurgica di valvola aortica in pazienti con e amiloidosi cardiaca (studio CAUSATIVE).
- Avviare una campagna di sensibilizzazione al riconoscimento delle "red flags" di amiloidosi presso i medici di medicina generale di alcune aree del territorio italiano per incrementare il numero di diagnosi al di fuori dei centri di riferimento per patologia.
- Rilanciare con forza la costruzione della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca, realtà oramai necessaria per far fronte a i bisogni clinici, scientifici e regolatori che orbitano intorno a questa complessa ma non rara malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res* 2022 Aug 5. doi: 10.1093/cvr/cvab119/6656156 [Epub ahead of print].
2. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchez-Rawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:38.
3. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019;40:3699-706.
4. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood* 2022;139:2918-30.
5. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:4679-93.
6. Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1806-15.

7. 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.
8. Merlo M, Pagura L, Porcari A, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1377-86.
9. Tini G, Cappelli F, Biagini E, et al. Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey. *ESC Heart Fail* 2021;8:3369-74.
10. Tomasoni D, Aimo A, Merlo M, et al. Value of the HFA-PEFF and H₂FPEF scores in patients with heart failure and preserved ejection fraction caused by cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2374-86.
11. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et

- al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1288-303.
12. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020;300:191-5.
13. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2342-51.
14. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail* 2020;22:507-15.
15. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting Phe64Leu mutation-related

PROSPETTIVE

La Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca dopo un iniziale periodo di assestamento e rodaggio dovrà necessariamente dialogare con tutte le realtà scientifiche cardiologiche ma anche non cardiologiche, a partire dalla SIA, estendendosi al Centro per le Amiloidosi di Pavia e alle Società Scientifiche di Medicina Nucleare, Neurologia, Ematologia, Nefrologia, Medicina Interna, assieme anche a quelle di Ortopedia e Chirurgia Plastica alla luce del ruolo sempre più prezioso di queste branche come prima occasione di screening sistematico nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per sindrome del tunnel carpale.

Il futuro è aperto, se sapremo lavorare bene ed insieme nello spirito e con l'entusiasmo che Claudio Rapezzi ha trasferito.

RIASSUNTO

La percezione dell'amiloidosi si è profondamente trasformata negli ultimi 10 anni in seguito ad importanti avanzamenti nel campo diagnostico e di terapia, specialmente nell'amiloidosi cardiaca. Questa malattia intrinsecamente eterogenea espone al rischio di frammentazione delle conoscenze e richiede l'integrazione tra esperti di differenti aree specialistiche e super-specialistiche mediche. Il sospetto della malattia, il riconoscimento tempestivo e la conferma della diagnosi, la stratificazione prognostica, la gestione clinica e le strategie terapeutiche rappresentano passi essenziali da intraprendere. Il ritardo diagnostico o il mancato riconoscimento della malattia possono avere conseguenze drammatiche sulla prognosi dei pazienti, come nel caso della chemioterapia in pazienti con amiloidosi da catene leggere non diagnosticata. Pertanto, è necessaria e prioritaria la creazione di una Rete Italiana Amiloidosi per affrontare le sfide di questa malattia e orientare la gestione clinica a livello nazionale e locale. Questo documento di consenso ha l'obiettivo di fornire il razionale e gli scopi della Rete Italiana Amiloidosi, ideata come un network organizzativo fruibile per tutti i professionisti che assistono pazienti con amiloidosi.

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca; Diagnosi differenziale; Gestione clinica; Prospettive; Trattamento.

transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1314-21.

16. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, et al. Low QRS voltages in cardiac amyloidosis: clinical correlates and prognostic value. *JACC CardioOncol* 2022;4:458-70.

17. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1227-36.

18. Chacko L, Karia N, Venneri L, et al. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1700-12.

19. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Multi-imaging characterization of cardiac phenotype in different types of amy-

loidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022 Sep 14. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.07.008 [Epub ahead of print].

20. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-20.

21. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022;146:1657-70.

22. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323-41.

23. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and sur-

vival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med* 2020;382:1567-8.

24. Rapezzi C, Kristen A V, Gundapaneni B, Sultan MB, Hanna M. Benefits of tafamidis in patients with advanced transthyretin amyloid cardiomyopathy [abstract]. *Eur Heart J* 2020;41(Suppl 2):2115.

25. Aimò A, Fabiani I, Castiglione V, et al. Prevalence of pauci-symptomatic amyloid transthyretin cardiac amyloidosis in the general population. International Society of Amyloidosis (ISA) 2022 Congress Proceedings; in press.

26. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, et al. [18F]-Florbetaben PET/CT for differential diagnosis among cardiac immunoglobulin light chain, transthyretin amyloidosis, and mimicking conditions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:246-55.