



MEDICINA DI GENERE «ANZIANO» :
L'esempio
dell'Amiloidosi Cardiaca

Una edizione



Con il patrocinio di





Editore Rarelab Srl
Editing e progetto grafico a cura di Pavlo Romanyuk.
Coordinamento editoriale a cura di Ilaria Vacca.
Testi a cura di Ilaria Vacca, Francesco Fuggetta, Alessandra Babetto, Antonella Patete.

Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di ottobre 2024 si configura come uno strumento di consultazione dedicato alla cittadinanza. I contenuti non hanno pretesa di esaustività e non possono essere considerati fonte normativa. I contenuti scientifici sono stati accuratamente validati ma in nessun caso possono sostituire il parere dello specialista o un parere legale. I contenuti, di proprietà di Osservatorio Malattie Rare, possono essere utilizzati esclusivamente a uso non commerciale, previa richiesta scritta da inviare a info@osservatoriomalattierare.it e citazione della fonte.

La pubblicazione è stata ideata per la sua fruizione digitale. Eventuali stampe della stessa potrebbero non riportare tutti i collegamenti ipertestuali.

Tutti i diritti sono riservati.
©Osservatorio Malattie Rare 2024.



Indice

Prefazione	7
Premessa	9
Introduzione metodologica: Il working group permanente sull'amiloidosi cardiaca	11
Capitolo 1	13
SCHEDA INTRODUTTIVA: LE AMILOIDOSI	
1.1 L'AMILOIDOSI CARDIACA	
1.2 L'AMILOIDOSI DA CATENE LEGGERE (AL)	
1.3 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA (ATTR)	
1.4 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA WILD-TYPE (ATTRwt)	
1.5 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA EREDITARIA (ATTRv)	
Capitolo 2	17
CAMPANELLI D'ALLARME E PERCORSI DIAGNOSTICI	
2.1 LE RED FLAG: QUANDO È NECESSARIO APPROFONDIRE	
2.2 LA DIAGNOSI DI AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA WILD-TYPE	
2.3 LA CONFERMA DIAGNOSTICA: ASPETTI CLINICI	
Capitolo 3	23
TERAPIE E QUALITÀ DI VITA	
3.1 LA QUALITÀ DI VITA CON LE GIUSTE TERAPIE	
Capitolo 4	27
IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE PER LA DIAGNOSI PRECOCE	
Capitolo 5	31
LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI CON AMILOIDOSI: I CENTRI DI RIFERIMENTO	
5.1 IL PAZIENTE ANZIANO CON AMILOIDOSI E I BISOGNI SPECIFICI	
5.2 IL FOLLOW UP E LA NECESSITÀ DEL SUPPORTO PSICOLOGICO VISTA DAL CLINICO	
5.3 IL PDTA PER L'AMILOIDOSI: DAL NAZIONALE AL LOCALE	
Capitolo 6	39
LA SALUTE PSICOLOGICA: L'INDIFFERIBILE NECESSITÀ DEL SUPPORTO PSICOLOGICO PER I PAZIENTI CON AMILOIDOSI CARDIACA E I LORO CAREGIVER	
6.1 LIVELLI DI ANSIA E DEPRESSIONE MOLTO ALTI	
6.2 IL VISSUTO DEL PAZIENTE VISTO DAL PROFESSIONISTA	
6.3 IL VISSUTO DEL CAREGIVER VISTO DAL PROFESSIONISTA	

Capitolo 7	43
SALUTE GLOBALE, ASPETTI NUTRIZIONALI: LA PRESA IN CARICO SUL PIANO NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE ANZIANO	
7.1 ATTENZIONE ALLA PERDITA O ALL'AUMENTO DI PESO	
7.2 NON SOLO AMILOIDOSI	
7.3 ESERCIZIO FISICO E RIABILITAZIONE	
7.4 LA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE DI UN PAZIENTE ANZIANO È SEMPRE FONDAMENTALE	
7.5 NON TUTTI I CENTRI SONO DOTATI DI UN NUTRIZIONISTA SPECIALIZZATO IN MALATTIE METABOLICHE	
Capitolo 8	47
IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE	
8.1 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE, IL SOSPETTO DIAGNOSTICO E IL DIALOGO CON LO SPECIALISTA	
8.2 LA FORMAZIONE È FONDAMENTALE	
8.3 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA TUTELA DEL PAZIENTE ANZIANO	
8.4 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E IL SOSPETTO DI AMILOIDOSI CARDIACA	
8.5 LA PRESA IN CARICO TERRITORIALE E LE POTENZIALITÀ DELLA TELEMEDICINA	
Capitolo 9	53
UN PROGETTO DEDICATO ALL'AMILOIDOSI IN CAMPANIA: DAL DATABASE DEL MMG AL SOSPETTO DIAGNOSTICO	
Capitolo 10	57
LA VOCE DEI PAZIENTI E DEI CAREGIVER	
10.1 L'ASSOCIAZIONE fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare	
10.2 LA STORIA DI ALDO: "ECCO COM'È CAMBIATA LA MIA VITA CON LA MALATTIA"	
10.3 LA STORIA DI CARLO, CHE OGGI È TORNATO A VIVERE DOPO UN TRAPIANTO	
10.4 LA STORIA DI ANNA: "DA UN GIORNO ALL'ALTRO SONO DIVENTATA LA CAREGIVER DI MIO MARITO"	
Capitolo 11	69
L'IMPORTANZA DELL' AWARENESS: IL RUOLO FONDAMENTALE DI ASSOCIAZIONI E FONDAZIONI NEL CONTESTO SOCIOCULTURALE ITALIANO	
11.1 LA FONDAZIONE ITALIANA PER IL CUORE	
11.2 Il Coordinamento nazionale associazioni del cuore	
Postfazione a cura di	73
Bibliografia e Sitografia	75

Prefazione

A cura dell'On. **Ilenia Malavasi**

Membro della XII Commissione "Affari sociali", Camera dei Deputati

Nel più ampio e delicato contesto delle malattie rare, la diagnosi precoce è un tema di straordinaria importanza.

In tema di diagnosi precoce, un argomento che mi sta molto a cuore è certamente quello dello screening neonatale. L'Italia è il Paese con la politica di screening neonatale più avanzata a livello europeo e la seconda a livello mondiale (dopo gli Stati Uniti), come definito ai sensi della legge n. 167 del 2016 e successivi aggiornamenti e decreti attuativi. La legge n. 167 ha stabilito l'inserimento dello screening neonatale esteso (SNE) per le malattie metaboliche rare nei Livelli Essenziali di Assistenza con l'obiettivo di garantire questo percorso di diagnosi precoce a tutti i nuovi nati. Grazie alla ricerca e allo sviluppo tecnologico, è oggi possibile effettuare lo screening su ulteriori patologie rispetto alle 49 previste dalla legge; tuttavia, in assenza di un Decreto ministeriale di aggiornamento dell'elenco delle patologie da sottoporre a SNE, e dunque di una linea uniforme a livello nazionale, tante Regioni si sono mosse in maniera autonoma, generando così importanti differenze regionali.

A questo proposito, **la disomogeneità territoriale tra le Regioni** è una tematica che sempre più viene discussa, poiché **caratterizza la sanità del nostro Paese**. Un tema che ci preoccupa, anche alla luce della riforma dell'autonomia differenziata che rischia di creare ulteriori differenze rispetto al diritto costituzionale alla salute, sancito dall'Articolo 32. Per questo è molto importante l'elaborazione di linee guida nazionali, che possono senza dubbio concorrere a garantire: **omogeneità nella qualità delle cure, diagnosi precoce** - tematica che assume particolare rilevanza soprattutto nell'ambito delle malattie rare, al fine di intervenire tempestivamente ed evitare il peggioramento della patologia, **presa in carico multidisciplinare**, con attenzione anche al supporto psicologico per i pazienti e per le loro famiglie, senza dimenticare **l'assistenza socio-sanitaria**, specie domiciliare.

È fondamentale farsi carico delle necessità diagnostiche e dell'estrema fragilità dei piccoli pazienti con malattie rare, ma lo è altrettanto tutelare l'estrema fragilità dei pazienti adulti e ancora di più degli anziani, doppiamente fragili se affetti anche da una malattia rara, come nel caso dell'amiloidosi.

La Legge 175 del 2021, all'articolo 4 comma 2, lettera a, sancisce la garanzia delle **"prestazioni rese nell'ambito del percorso diagnostico a seguito di sospetto di malattia rara, compresi gli accertamenti diagnostici genetici sui familiari utili per la formulazione della diagnosi, anche in caso di diagnosi non confermata"**.

È dunque fondamentale rispettare questo impegno che il Legislatore si è assunto nei confronti delle persone con malattia rare e dei loro familiari. Impegno che deve essere esplicitato non soltanto attraverso l'erogazione di prestazioni altamente specializzate da parte dei Centri di Riferimento. È infatti prioritario che anche la medicina di prossimità, e in particolare i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale siano coinvolti nel processo diagnostico delle malattie rare. Per fare in modo che ciò avvenga è ovviamente fondamentale strutturare delle **attività di formazione adeguate e continuare a promuovere l'awareness sulle patologie**, in tutte le sue forme e attraverso il coinvolgimento di tutti gli stakeholder di settore.

In questa direzione, il lavoro del Working Group Permanente sull'amiloidosi cardiaca, del quale ho il piacere di far parte, si configura come un fondamentale strumento per dare voce alle istanze dei pazienti e dei professionisti sanitari impegnati ogni giorno nella tutela della loro fragilità, proprio a partire dalle difficoltà diagnostiche.

Di indubbio valore è il coinvolgimento e la sinergia messa in campo con i medici di medicina generale, qui rappresentati dalla SIMG - Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle cure primarie, impegnata nella costruzione di un modello proattivo sostenibile che consenta di monitorare al meglio i pazienti più fragili, in prima battuta gli anziani.

Ci tengo a sottolineare, inoltre, che il confronto con i pazienti, il tempo dedicato all'ascolto dei loro bisogni e dei problemi che incontrano nella quotidianità e nell'affrontare una patologia, è estremamente prezioso e importante perché ci dà gli strumenti per provare davvero ad essere incisivi, per migliorare nei processi legislativi la qualità della vita di queste persone. Per questo motivo abbiamo depositato, sia alla Camera che al Senato, una proposta di legge trasversale, sottoscritta da tutti i gruppi parlamentari, per riconoscere formalmente il ruolo delle associazioni di pazienti in tutti i processi legislativi, in tutti i tavoli di lavoro e le cabine di regia.

PREMESSA

A cura del **Sen. Orfeo Mazzella**

Presidente dell'Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncologiche

Le malattie rare sono patologie altamente invalidanti che molto spesso conducono ad esiti infausti. Esse colpiscono complessivamente il 6-8% dell'intera popolazione mondiale e comprendono circa 6000-8000 differenti condizioni, molte delle quali di origine sia genetica (80%). Sono patologie spesso multi-sistemiche e la maggior parte di esse si manifesta principalmente durante l'infanzia e l'adolescenza.

L'Unione Europea (UE) definisce le malattie rare sulla base della prevalenza, 5 casi su 10.000 persone. La rarità, la complessità e l'eterogeneità di queste patologie rappresentano un ostacolo importante non solo per una diagnosi tempestiva, ma anche per la possibilità di fornire una presa in carico adeguata ai pazienti.

I primi riconoscimenti normativi in tema di malattie rare risalgono a qualche decennio fa; a questo proposito, l'Unione Europea solo nel 2000, al fine di incentivare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi trattamenti per queste patologie, ha emanato il Regolamento della Commissione Europea (CE) sui farmaci orfani. In Italia le malattie rare sono state riconosciute come una sfida per la salute pubblica fin dal 2001, attraverso l'istituzione della Rete Nazionale per le Malattie Rare per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento.

Di recente, nel novembre del 2021, il Parlamento italiano ha approvato una legge quadro sulle malattie rare, Legge n. 175, conosciuta anche come Testo Unico sulle Malattie Rare - TUMR, il cui obiettivo è di garantire: l'uniformità di assistenza su tutto il territorio nazionale; inclusione scolastica, sociale e lavorativa; il sostegno alla ricerca. A distanza di anni dalla sua approvazione, questo testo normativo non è ancora completamente applicabile, poiché non tutti i decreti attuati in esso richiamati, sono stati emanati dai competenti Ministeri. Il TUMR rappresenta solo uno degli "irrisolti" legati alle malattie rare; infatti, anche il decreto di aggiornamento del panel delle patologie da sottoporre a screening neonatale non è ancora stato emanato, nonostante il parere positivo del Gruppo di lavoro istituito presso il Ministero della salute relativo ad altre patologie in possesso dei requisiti stabiliti dalla legge sullo Screening Neonatale Esteso (Legge n. 167/2016), generando profonde discriminazioni dei cittadini su base regionale.

Nonostante la crescente attenzione da parte delle Istituzioni, dei *media* e dell'opinione pubblica al tema, siamo ancora ben lontani dal raggiungere un sistema organizzato ed uniforme di presa in carico ottimale delle persone con malattia rara su tutto il territorio nazionale ed assicurarne il pieno riconoscimento dei diritti per come stabilito anche con una Risoluzione dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU), nel 2021, nel corso della 76a sessione dell'Assemblea Generale che, richiamando la Dichiarazione Universale dei Diritti Umani e la Convenzione sui Diritti delle Persone con Disabilità, ha adottato la prima Risoluzione che riconosce la necessità di promuovere e proteggere i diritti umani di tutte le persone, compresi i circa 300 milioni di individui che vivono con una malattia rara in tutto il mondo, molti dei quali sono bambini, garantendo loro pari opportunità di raggiungere il proprio sviluppo ottimale e di partecipare pienamente, equamente e significativamente alla società, ponendo le malattie rare in cima all'agenda del Segretario Generale delle Nazioni Unite.

Per dare concretezza a questi principi è necessario l'impegno e la sinergia tra tutti gli attori del sistema: Istituzioni, clinici, pazienti e le loro Associazioni rappresentative, poiché solo attraverso l'ascolto attivo delle istanze le Istituzioni possono dare seguito e, ove possibile trovare risoluzione, mediante gli strumenti normativi e regolatori. È, inoltre, necessario implementare le politiche relative alla formazione del personale medico sanitario, ricomprendendo ed estendendo tale formazione anche ai Pediatri di libera

scelta e ai Medici di medicina generale, che rappresentano quasi sempre il primo contatto per avviare il percorso di diagnosi.

Non da ultimo, nel contesto delle malattie rare, estrema rilevanza deve essere attribuita all'informazione che deve necessariamente essere affidabile e scientificamente validata, e mai sensazionalistica. I media in generale e l'editoria assumono un ruolo determinante, specie in questo momento storico in cui il progresso medico, scientifico, farmacologico e tecnologico sono in costante e continua evoluzione. L'informazione è indispensabile per formare una coscienza culturale adeguata e consentire un aggiornamento continuo anche ai non addetti ai lavori. Sappiamo che la nostra mente non è portata ad accettare il cambiamento tanto velocemente, talvolta creando una sorta di negazione, che può spingere verso atteggiamenti irrazionali di cui difendersi. Inoltre, l'informazione oggi è soggetta alle "leggi dell'engagement", che spesso propone, per amore dei like, notizie fuorvianti e pericolose. Un'informazione scientificamente corretta, come quella promossa dall'Osservatorio Malattie Rare, rappresenta un efficace antidoto contro l'informazione superficiale o scorretta, a tutela dei cittadini.

INTRODUZIONE METODOLOGICA:

Il working group permanente sull'amiloidosi cardiaca

Il documento **“Medicina di genere «anziano»: l'esempio dell'amiloidosi cardiaca”** nasce dall'impegno di un gruppo di lavoro permanente che comprende esperti, associazioni di pazienti, esponenti di società scientifiche e istituzioni.

La presente pubblicazione, redatta da OMaR - Osservatorio Malattie Rare, ha il patrocinio di SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, Conacuore - Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore, fAMY Onlus (Associazione Italiana Amiloidosi Familiare) e Fondazione Italiana per il Cuore, ed è stata realizzata con il contributo non condizionante di Pfizer.

L'obiettivo del progetto è coinvolgere tutti gli stakeholder di settore e approfondire due temi di natura sociale e medica, che sono spesso correlati: **l'ageismo e la necessità di una diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca.**

Le persone anziane in Italia sono sempre più spesso vittime di ageismo, **la tendenza altamente discriminatoria a considerare diagnosi e presa in carico terapeutica opzioni non necessarie, data l'età dei pazienti.** Un atteggiamento che non trova uguale riscontro di fronte a persone giovani o bambini affetti da patologie, anche rare. Si tratta di una forma di pregiudizio che, nella pratica, impedisce ai pazienti di ottenere una diagnosi e una presa in carico ottimali.

L'amiloidosi cardiaca è una patologia rara e sottodiagnosticata, ma soprattutto diagnosticata tardivamente, nonostante il grande impegno degli specialisti clinici. È stata definita “una delle patologie emergenti dell'anziano” ed è pertanto fondamentale continuare a mantenere alta l'attenzione sul tema della diagnosi precoce e della presa in carico dei pazienti.

Un ruolo fondamentale in questo percorso è certamente quello del medico di medicina generale, figura che è stata coinvolta nel progetto in quanto soggetto fondamentale per la tutela della salute del paziente anziano.

Alla luce di queste considerazioni, il gruppo di lavoro ha sviluppato la presente pubblicazione con l'intento di portare ai decisori politici, già coinvolti nelle prime fasi del progetto, le istanze dei pazienti e delle associazioni che li rappresentano, dando voce anche ai loro clinici di riferimento, impegnati nel tutelarne la salute ampiamente intesa.

Il gruppo di lavoro permanente si è riunito due volte: il primo incontro si è svolto il 4 giugno 2024; il secondo il 26 settembre 2024.

Tutti i membri del working group sono stati intervistati dalla redazione dell'Osservatorio Malattie Rare, e il loro contributo ha dato vita a questo documento.

Di seguito l'elenco dei partecipanti al progetto (in ordine alfabetico):

Mariagiovanna Amoroso, Medico di Medicina Generale della SIMG – Società Italiana di Medicina Generale, ASL BAT (Barletta-Andria-Trani) di Bisceglie

Francesco Cappelli, Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze

Giuseppe Ciancamerla, Presidente Concuore – Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore

Cristina Chimenti, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari Università La Sapienza di Roma, Policlinico Umberto I

Francesca Dongiglio, Nutrizionista, Ambulatorio Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi di Napoli, A.O.R.N. dei Colli

Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi di Napoli, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare, Regione Campania

Paolo Magni, Presidente Comitato Scientifico Fondazione Italiana per il Cuore

Ilenia Malavasi, Commissione XII “Affari Sociali”, Camera dei Deputati

Orfeo Mazzella, co-coordinatore dell’Intergruppo parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche, presso il Senato della Repubblica

Cristina Meneghin, Direttore Comunicazione Scientifica Fondazione Italiana per il Cuore

Laura Obici, Responsabile della U.O.S. Malattie Rare e Dirigente Medico presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

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

Martina Smorti, Psicologa clinica, Professore associato in Psicologia dello Sviluppo e dell’Educazione, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell’Area Critica Università di Pisa

Andrea Vaccari, Presidente fAMY Onlus (Associazione Italiana Amiloidosi Familiare)

Capitolo 1

SCHEDA INTRODUTTIVA: LE AMILOIDOSI



Le amiloidosi sono un gruppo di circa 30 patologie rare e invalidanti, caratterizzate dall'accumulo dannoso di sostanza amiloide all'interno dell'organismo. Questo materiale insolubile si presenta sotto forma di piccole fibrille ed è composto da proteine che, per cause diverse, si comportano in maniera anomala. In questo gruppo di malattie multisistemiche - ereditarie o acquisite - l'accumulo di sostanza amiloide compromette nel tempo la funzionalità di numerosi organi e tessuti: cuore, reni, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi.

Le proteine sono elementi fondamentali del corpo umano, e concorrono a formare componenti cellulari ed extracellulari nell'ambito degli organi e tessuti che lo formano: svolgono numerose funzioni, fra cui quella di trasportare altre molecole nel corpo attraverso il sangue. Hanno una struttura tridimensionale che ne consente lo svolgimento delle specifiche funzioni, ma se il processo di ripiegamento che serve a formare questa struttura è errato (*misfolding*), si origina una proteina con anomalie strutturali che risulta nella maggior parte dei casi insolubile e priva di attività biologica. La proteina instabile, "mal ripiegata", può aggregarsi e depositarsi sotto forma di fibrille di amiloide: l'organismo non riesce a degradare questa sostanza, che con il tempo continua quindi a depositarsi finché tessuti e organi perdono progressivamente le loro funzionalità, creando di conseguenza gravi problemi per la salute.

Attualmente non ci sono dati specifici per quanto riguarda la frequenza della malattia in Italia: il più realistico, anche se sicuramente sottostimato, è quello di uno studio [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(23\)00475-8/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(23)00475-8/abstract) condotto sui dati del registro della Regione Toscana e pubblicato nel 2023, in cui si stabiliva che la prevalenza dell'amiloidosi da transtiretina wild-type fosse di circa 90 soggetti per milione. Le altre due forme di amiloidosi (l'amiloidosi AL e l'amiloidosi ereditaria da transtiretina) sono decisamente più rare: si parla di 7-10 casi per milione.

1.1 L'AMILOIDOSI CARDIACA

Il cuore, in particolare, è uno degli organi bersaglio in cui l'amiloide si deposita più frequentemente, dando luogo a una grave forma detta "amiloidosi cardiaca", <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/amiloidosi-cardiaca> che può interessare le pareti del cuore manifestandosi così come scompenso cardiaco, oppure le valvole o il sistema elettrico del cuore. La deposizione di amiloide nel tessuto muscolare del cuore comporta una serie di problemi: incrementa lo spessore delle pareti dei ventricoli, che diventano più rigide, ne riduce l'efficienza contrattile e ne altera il rilasciamento. A parte il tessuto miocardico, l'infiltrazione può coinvolgere anche le valvole cardiache e il sistema di conduzione dello stimolo elettrico, modificandone il corretto funzionamento. Soprattutto in assenza di un esordio precoce è possibile che la malattia sia confusa con altre e quindi sottodiagnosticata. Le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono due: l'amiloidosi da catene leggere (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR).

1.2 L'AMILOIDOSI DA CATENE LEGGERE (AL)

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

1.3 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA (ATTR)

Nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR) la proteina coinvolta è la transtiretina (TTR): prodotta dal fegato, normalmente trasporta la vitamina A (retinolo) e gli ormoni tiroidei nel corpo. In questa forma i depositi possono interessare principalmente il cuore, il sistema nervoso periferico o entrambi i distretti. Ha una prevalenza relativamente alta fra i soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, stenosi aortica a basso flusso e spessore delle pareti cardiache aumentato: è dunque causa di una condizione comune nella popolazione anziana, ma, ciò nonostante è ampiamente sottodiagnosticata. Questa patologia si divide a sua volta in due forme: l'amiloidosi da transtiretina wild-type (wtATTR) e l'amiloidosi da transtiretina ereditaria, più correttamente denominata amiloidosi da transtiretina variante (ATTRv).

1.4 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA WILD-TYPE (ATTRwt)

L'amiloidosi da transtiretina wild-type è una forma non ereditaria, in passato detta amiloidosi cardiaca senile, perché colpisce in particolare i maschi di età superiore ai 65 anni. Anche se la sua esatta prevalenza non è nota, è pressoché certo che sia la principale causa di amiloidosi cardiaca, in particolare nell'anziano. È presente in circa il 15% dei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata. I depositi di amiloide sono diffusi nell'intero organismo, anche se la malattia si manifesta clinicamente perlopiù a livello del cuore, con gradi variabili di scompenso cardiaco. Le altre due principali manifestazioni osservate sono la sindrome del tunnel carpale (la compressione del nervo mediano a livello del polso) e la stenosi del canale midollare lombare (la compressione dei nervi a livello lombare), che generalmente si presentano già alcuni anni prima della sintomatologia cardiologica.

1.5 L'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA EREDITARIA (ATTRv)

La forma ereditaria è una forma autosomica dominante, dove cioè il difetto genetico viene generalmente ereditato da uno solo dei genitori, che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio. La prevalenza è difficile da stabilire a causa delle varie mutazioni di transtiretina osservate nelle diverse aree geografiche e talvolta endemiche in certe regioni. L'Italia non è un territorio endemico per la forma ereditaria, quindi la prevalenza non è altissima: intorno ai 10-12 casi per milione. Una proporzione realistica tra la forma ereditaria e la wild-type è di circa 1 paziente a 10.

Capitolo 2

CAMPANELLI D'ALLARME E PERCORSI DIAGNOSTICI



A cura di:

Laura Obici, Responsabile della U.O.S. Malattie Rare e Dirigente Medico presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Francesco Cappelli, Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze

Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania

“Alla diagnosi di amiloidosi cardiaca - spiega la Dr.ssa Obici - si arriva purtroppo ancora troppo spesso quando insorgono i sintomi di scompenso cardiaco. Anche se l’esperienza dei centri di riferimento indica che negli ultimi anni vi è un riconoscimento più precoce di questa malattia, diversi studi retrospettivi anche recenti hanno mostrato come la maggior parte dei casi giunga ancora alla diagnosi in seguito a scompenso cardiaco (*Tini et al. Eur J Heart Fail 2023*). Si tratta di pazienti che sviluppano sintomi di **insufficienza miocardica (affanno, gonfiore alle gambe, stanchezza, perdita di peso non voluta, battiti irregolari o episodi di palpitazioni, vertigini e svenimenti), aritmie, come la fibrillazione atriale, e che si rivolgono per questo al cardiologo, il quale avvia un percorso diagnostico.**

Sicuramente si è accorciato il tempo che va dal momento dell’osservazione per scompenso fino alla diagnosi, grazie alla crescente conoscenza della patologia nella comunità cardiologica italiana. Possiamo affermare che oggi, nel momento in cui un paziente si reca in un ambulatorio per scompenso cardiaco e l’esame ecocardiografico è francamente suggestivo, sia più facile che venga posto il sospetto di amiloidosi e iniziato l’iter per la conferma diagnostica e per la definizione del tipo di malattia in causa.

Idealmente le alterazioni ecocardiografiche dovrebbero essere valorizzate anche in assenza di sintomi: ad esempio, un paziente che presenta una modesta ipertrofia ed è stato precedentemente iperteso potrebbe meritare un approfondimento soprattutto se sono presenti altre alterazioni, ad esempio segni elettrocardiografici specifici o quando vi sia una storia significativa di patologie muscoloscheletriche.

Vi sono infatti numerose patologie ortopediche che possono precedere o associarsi a interessamento cardiaco nella amiloidosi da transtiretina (tunnel carpale bilaterale, stenosi del canale lombare, rottura della cuffia dei rotatori, rottura del capo lungo del bicipite). È molto utile porre attenzione a questi dati anamnestici, che il paziente può riferire se opportunamente interrogato e che possono generare il sospetto clinico prima dell’insorgenza di franchi segni di scompenso.

Talvolta i pazienti hanno una neuropatia e arrivano alla diagnosi perché il neurologo sospetta l’amiloidosi e a quel punto suggerisce anche un’indagine cardiologica.

Ci sono infine anche alcune diagnosi inaspettate, come nel caso di pazienti che hanno evidenza di captazione cardiaca ad una scintigrafia con tracciante osseo fatta per un’altra indicazione”.

2.1 LE RED FLAG: QUANDO È NECESSARIO APPROFONDIRE

“Le classiche red flag sono molteplici”, spiega ancora il Dr. Cappelli. “Lo scompenso a frazione di eiezione conservata o comunque moderatamente ridotta, un’ipertrofia o un ispessimento del ventricolo sinistro con una discrepanza rispetto ai voltaggi che possono essere trovati all’elettrocardiogramma, l’insorgenza di una fibrillazione atriale, l’impianto di un pacemaker; riguardo l’interessamento extra-cardiaco, il tunnel

carpale, la rottura del tendine del bicipite brachiale, la stenosi del canale vertebrale, la neuropatia nel caso della forma ereditaria, o ancora la riduzione della pressione arteriosa, (pazienti che in precedenza erano ipertesi e nei quali progressivamente l'ipertensione si normalizza; loro riducono la terapia anti-ipertensiva e la pressione rimane comunque nei limiti).

Il medico deve integrare questi indizi, questi campanelli d'allarme, per poi far nascere il sospetto. Il problema è il punto dove la classe medica fissa l'asticella del sospetto, che fino ad ora è stata abbastanza alta: in passato, prima che il sospetto nascesse, i pazienti arrivavano ad avere una patologia molto manifesta, se non avanzata. Negli ultimi anni, invece, questa asticella si è progressivamente abbassata, per cui le diagnosi sono diventate più precoci: ci rendiamo conto prima di queste anomalie, di queste discrepanze, e quindi facciamo partire prima il processo diagnostico, che non è complesso ma non può nascere se prima non abbiamo il sospetto che ci possa essere questa patologia sottostante. Dobbiamo quindi continuare a lavorare sulla *disease awareness* e far comprendere ai clinici quali sono questi campanelli d'allarme, che possono essere multipli e che debbono essere integrati, e questo rappresenta senza dubbio una difficoltà.

In ogni caso - conclude Cappelli - avere solo uno di questi sintomi non vuol dire avere l'amiloidosi. Faccio un esempio: avere la fibrillazione atriale non implica avere la malattia, ma se ad avere la fibrillazione atriale è un maschio, di 80 anni, che si è operato di tunnel carpale e che ha un pacemaker, allora il rischio di amiloidosi è molto più alto. Nemmeno il tunnel carpale, di cui si parla tanto, da solo è un segnale chiaro: se andiamo a considerare tutti i casi di tunnel carpale, la capacità di trovare le amiloidosi cliniche all'interno di questo sottogruppo non è ottima, nel senso che abbiamo tanti pazienti da sottoporre a screening per trovare un numero relativamente piccolo di diagnosi. Non abbiamo un sintomo-guida, come il dolore retrosternale nell'infarto; dobbiamo integrare segni e sintomi diversi e fare un po' come un detective: prendere gli indizi e metterli tutti insieme”.

2.2 LA DIAGNOSI DI AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA WILD-TYPE

“Per capire quali sono le presentazioni delle forme di amiloidosi wild-type, forma da transtiretina non ereditaria che più frequentemente vedrà il cardiologo, possiamo fare riferimento a un recente lavoro italiano, pubblicato sull'*European Journal of Heart Failure* nel 2023 e già citato dalla Dr.ssa Obici. Questo studio definisce i percorsi diagnostici che hanno portato alla diagnosi di amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type (ATTRwt-CA) su 1.281 pazienti, provenienti da 17 diversi centri di riferimento italiani”, spiega il Prof. Limongelli.

“Un paziente può arrivare da noi perché ha avuto uno scompenso cardiaco. Può arrivare dal cardiologo con uno scompenso cardiaco avanzato (frazione di eiezione ridotta), o con una funzione cardiaca ancora conservata (frazione di eiezione preservata). Secondo lo studio sopracitato - prosegue Limongelli - i pazienti che arrivano all'osservazione del cardiologo con insufficienza cardiaca sono circa il 50%.

Questi pazienti possono presentare un'ipertrofia, la cosiddetta cardiomiopatia ipertrofica: un'ipertrofia non spiegabile, inappropriata rispetto allo stimolo emodinamico a cui il cuore è sottoposto ogni giorno. Questo quadro clinico ha portato alla diagnosi di ATTRwt-CA nel 7% del totale dei casi analizzati.

Nei restanti casi il sospetto diagnostico è stato posto in seguito all'analisi dei risultati degli esami (di imaging e non) effettuati per altre motivazioni: ad esempio la scintigrafia ossea viene fatta per il tumore alla prostata, e può evidenziare una captazione occasionale a livello del cuore, avanzando quindi il sospetto. Sono pazienti relativamente anziani, la diagnosi tipicamente arriva intorno ai 70-75 anni, ma abbiamo diagnosticato anche pazienti più giovani o sulla soglia dei 90.”

“Al di là di questa necessaria semplificazione è però fondamentale ricordare che l’amiloidosi è una malattia complessa, che non ha solo sintomi cardiologici ma anche extracardiologici, quindi dobbiamo immaginare che queste presentazioni (lo scompenso, l’ipertrofia, la stenosi aortica dell’anziano, le aritmie inspiegate) siano accompagnate da altri segni e sintomi. Uno di questi può essere il tunnel carpale, che quando è presente in maniera bilaterale, soprattutto nel maschio, è un segno molto tipico. Ci può essere anche una neuropatia sensitiva, ipotensioni molto frequenti, stenosi del canale vertebrale, a vari livelli della colonna. Sono tutti segni e sintomi che, accompagnati da quelli cardiaci, devono attirare l’attenzione del cardiologo verso il sospetto di amiloidosi.

Il sospetto diagnostico potrebbe però arrivare ancora prima che il paziente giunga all’osservazione del cardiologo, per questo motivo il Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania sta promuovendo una notevole azione di sensibilizzazione nei confronti dei medici di medicina generale.

In passato l’amiloidosi era considerata una patologia del mondo neurologico (la forma ereditaria) o del mondo ematologico (la forma AL). Oggi i cardiologi sono sempre più attenti e aggiornati: sia i colleghi che si occupano di scompenso cardiaco, che quelli che si occupano di cardiomiopatie o di valvulopatie.

Quello che è fondamentale ora - conclude Limongelli - è instillare la cultura del sospetto nel mondo della medicina di base, perché l’amiloidosi rappresenta circa il 15% dei casi di scompenso cardiaco”.

2.3 LA CONFERMA DIAGNOSTICA: ASPETTI CLINICI

Una volta che è stato posto il sospetto diagnostico, il paziente viene inviato a uno dei **centri di riferimento per l’amiloidosi, che sono ben definiti dalle entità regionali, perché ancora oggi parliamo di una malattia rara.**

“Quando i pazienti arrivano al centro di riferimento, molto spesso dobbiamo procedere con delle indagini specifiche: la scintigrafia ossea al tecnezio-99 con i difosfonati e l’immunofissazione sierica e urinaria delle catene kappa e lambda dell’immunoglobulina, oltre che il dosaggio sierico delle catene libere”, spiega il Prof. Limongelli.

La scintigrafia ossea, quando positiva di un grado, due o tre, ha un’alta capacità predittiva per la diagnosi di amiloidosi da transtiretina.

L’immunofissazione viene invece eseguita per escludere l’amiloidosi AL, che è una forma molto grave di amiloidosi di pertinenza ematologica, associata a patologie linfoproliferative (come il mieloma multiplo). Si tratta di una patologia che progredisce molto rapidamente e deve essere trattata tempestivamente.

Gli ematologi consigliano addirittura di fare, laddove non sia già stata fatta una scintigrafia, sempre prima l’immunofissazione, perché quando l’immunofissazione è positiva, anche in presenza di una scintigrafia positiva, (anche di grado 2-3), c’è sempre un’indicazione a una diagnosi biptica, quindi una diagnosi anatomopatologica: una biopsia del grasso e/o di un organo target, che nel nostro caso spesso è il cuore.

La biopsia, infatti, attraverso lo studio dell’immunoistochimica e quindi l’evidenziazione di eventuali proteine, transtiretina o catene kappa e lambda, o laddove non sia ancora dirimente, attraverso esami più complessi come l’immunogold o la proteomica, ci permettono di fare diagnosi certa di una forma di amiloidosi rispetto a un’altra. Quindi, per definizione, questa è una diagnosi che dovrebbe essere completata con

l'anatomia patologica, con una biopsia. Esiste però un caso in cui, e questo è stato ormai ampiamente dimostrato in letteratura, è possibile fare una diagnosi non invasiva di amiloidosi con una certa capacità predittiva, ovvero quando gli esami ematologici sono tutti negativi e abbiamo una scintigrafia positiva di grado 2-3. In questo caso abbiamo un'alta predittività di diagnosi di amiloidosi da transtiretina. D'altra parte, la transtiretina è un mondo complesso: abbiamo la forma wild-type ma anche la forma ereditaria, quindi dobbiamo concludere il nostro iter diagnostico anche con un'indagine genetica, studiando il gene della transtiretina e andando a cercare le variazioni patogenetiche in questo gene. Questo ci permette di andare a fare eventualmente una diagnosi di transtiretina ereditaria, e iniziare uno screening a cascata di tutta la famiglia, perciò è assolutamente un esame fondamentale, anche di prevenzione, perché potremmo andare a evidenziare dei carrier, dei portatori della mutazione, anche molto giovani, che dobbiamo iniziare a seguire e che magari in un prossimo futuro potremmo cominciare a trattare con terapie specifiche".

Capitolo 3

TERAPIE E QUALITÀ DI VITA



A cura di:

Laura Obici, Responsabile della U.O.S. Malattie Rare e Dirigente Medico presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Francesco Cappelli, Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze

Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania

Esistono tre forme di amiloidosi cardiaca per le quali ci sono oggi terapie efficaci in indicazione: le due forme causate da deposito di transtiretina o ATTR-CM (la forma ereditaria e la forma wild-type, rispettivamente) e l'amiloidosi da catene leggere (amiloidosi AL).

“Abbiamo due tipi di trattamento: il trattamento specifico dell'amiloidosi e il trattamento di supporto delle sue complicanze”, spiega il Dr. Cappelli. “Il trattamento di supporto relativamente allo scompenso cardiaco viene fatto principalmente con diuretici; ultimamente sono usciti dei lavori che hanno sdoganato l'utilizzo degli inibitori di SGLT2 (le glifozine) e dei diuretici risparmiatori di potassio nei pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina. Riguardo gli altri trattamenti dello scompenso cardiaco come gli ACE-inibitori e i beta-bloccanti, il loro uso è controverso e non è chiaro se hanno effetti positivi.

La terapia *disease-modifying* chiaramente cambia a seconda della forma. Nella AL è una chemioterapia che deve andare a distruggere il clone plasmacellulare: ci sono tanti protocolli e quelli che utilizziamo adesso sono molto migliori di quelli che usavamo quindici anni fa. Per quanto riguarda la forma ereditaria, in questo momento abbiamo sia i farmaci stabilizzanti, sia i farmaci silenziatori. Per quanto riguarda le forme cardiologiche pure, quindi tutte le wild-type e quelle ereditarie che non hanno una componente neuropatica, al momento l'unico farmaco prescrivibile è il farmaco stabilizzante”.

3.1 LA QUALITÀ DI VITA CON LE GIUSTE TERAPIE

“La qualità di vita dei pazienti è uno dei principali obiettivi del trattamento e gli studi dimostrano che tutte le terapie approvate preservano la qualità di vita dei pazienti o ne rallentano significativamente il deterioramento” spiega la Dr.ssa Obici. **“Sicuramente il successo terapeutico dipende dallo stadio in cui la malattia viene diagnosticata e trattata: quanto più precoce e tempestivo è l'inizio della terapia, tanto maggiore è la possibilità non soltanto di arrestare la progressione del danno d'organo, ma anche di migliorare la qualità di vita.**

I farmaci di cui oggi disponiamo sono stati approvati sulla base di rigorosi studi clinici, i quali hanno dimostrato un importante beneficio sulla capacità funzionale e sulla qualità di vita misurata in base a specifici strumenti come il KCCQ-OS o la scala Norfolk-DN-PN, che sono risultate stabili in una percentuale significativa di pazienti. La pratica clinica, inoltre, ci dice che in alcuni pazienti il trattamento farmacologico può anche migliorare significativamente la qualità di vita percepita”.

Nel corso del Working Group che ha dato vita a questa pubblicazione, i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca hanno sollevato un tema delicato, relativo all'indicazione di alcuni dei farmaci oggi disponibili. In particolare, parliamo del criterio relativo all'età per l'accesso alla terapia con il farmaco stabilizzatore nella amiloidosi da transtiretina wild-type, che in alcuni contesti esclude chi ha superato gli 80 anni.

“Si tratta di un tema dibattuto – spiega la Dr.ssa Obici – connesso al problema della migliore allocazione delle risorse sanitarie, che non sono illimitate. L’amiloidosi da transtiretina wild-type è una patologia la cui prevalenza aumenta con l’età. Nei pazienti più anziani, non può essere sottovalutata la compresenza di altre patologie che possono condizionare sia la prognosi sia la qualità di vita del paziente, limitando molto i benefici che la terapia farmacologica potrebbe indurre. A mia conoscenza un criterio relativo all’età è discusso nel PDTA della Regione Piemonte, e credo che la motivazione di partenza sia stata quella di basarsi sulle evidenze inizialmente disponibili.

Lo studio registrativo della terapia stabilizzante non ha incluso pazienti di età superiore ai 90 anni ed è noto che l’effetto del farmaco è relativamente lento, con un beneficio sulla sopravvivenza evidenziabile dopo diciotto mesi di terapia. È legittimo quindi chiedersi quale possa essere l’impatto del trattamento in persone che abbiano un’aspettativa di vita ridotta perché condizionata da altri fattori. D’altra parte, una recente analisi post-hoc dello studio ATTR-ACT e della sua estensione in aperto ha mostrato che anche i pazienti di età superiore a 80 anni hanno un beneficio dal trattamento sulla qualità di vita (*Garcia-Pavia et al. JACC Heart Failure 2024*). <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jchf.2023.08.032> Concluderei quindi dicendo che la scelta deve essere fatta valutando il contesto clinico globale e il beneficio atteso in ciascun paziente, tenendo conto delle diverse specificità.

Nell’insieme non credo che ci debba quindi essere una preclusione all’impiego di una terapia rispetto all’età e non penso che questo sia oggi un problema percentualmente rilevante. Nelle forme ereditarie, in particolare, non ho esperienza che a qualcuno non sia stato prescritto il trattamento per motivi di età”.

Questa discussione presuppone che sia affrontato un tema preliminare: le differenze di presa in carico dei pazienti con malattie rare tra le Regioni italiane.

“Si tratta di un problema serio – spiega il Dr. Cappelli – e confrontandomi quotidianamente con i colleghi di tutta Italia, so **che ci sono delle differenze: i pazienti a volte hanno trattamenti diversi in Regioni diverse e a volte sono costretti a migrare per ottenere le terapie. Non credo che sia solo un fatto di natura economica** (anche se c’è sicuramente un problema di economia sanitaria, perché i farmaci sono molto costosi), **ma anche di organizzazione**. La Regione Toscana ha fatto un lavoro fantastico per permettere al paziente di ritirare il farmaco nella farmacia ospedaliera dell’ospedale più vicino a casa, mentre in altre Regioni dove i Centri che possono fornire il farmaco sono pochi, il paziente deve mettersi in viaggio per andare a prendere il medicinale, che oltretutto viene fornito con cadenza mensile, il che vuol dire che ogni mese bisogna andare a ritirarlo. Spesso si tratta di persone anziane, che eventualmente devono delegare questo servizio al caregiver, con il carico che questo può comportare.

Durante i lavori preliminari di questa pubblicazione l’associazione FAMY ha sollevato esplicitamente il tema del presunto limite di 80 anni esistente per la prescrizione del farmaco per l’amiloidosi cardiaca. Evidentemente si tratta di un limite non ufficiale che la Regione Emilia Romagna ha dato prendendo spunto dall’età media dello studio registrativo, ma che qui in Toscana non abbiamo. Io ho libertà di scelta in scienza e coscienza, il che vuol dire che prescrivo il farmaco a seconda di come il paziente mi appare, e cerco di farlo al meglio: è una valutazione multifattoriale che prende in considerazione la sua fragilità, la sua capacità funzionale, il fatto che abbia una vita attiva e che sia integro dal punto di vista cognitivo.

L’età non può essere l’unica discriminante”, continua Cappelli. “Ho pazienti 75enni devastati dalla malattia e altri, 85enni, che conducono una vita piena, guidano la macchina, viaggiano, girano il mondo. Certo, non sono la norma, ma sarebbe molto riduttivo basarsi solo sull’anagrafe: ci sono ultraottantenni che stanno bene e che sono assolutamente degni di ricevere questo tipo di terapia. In ogni caso penso che a nessuno venga in mente di sospendere il farmaco a un paziente che lo prende da anni,

appena ne compie 80. **La discussione è se prescriverlo per la prima volta a un paziente che ha più di 80 anni: questo perché è un'età in cui il farmaco potrebbe non dare il miglior beneficio, e ci possono essere diverse comorbidità e molti rischi competitivi, ovvero che il paziente possa ammalarsi, morire o avere una riduzione della capacità funzionale per altre ragioni".**

"Se passano tanti anni tra la comparsa della patologia e la diagnosi - spiega il Prof. Limongelli - e il paziente arriva che è più avanti con l'età, potrebbe sviluppare delle comorbidità e diventare un paziente fragile, e su questo c'è una grande attenzione: il Dr. Carlo Fumagalli sta lavorando proprio sulla fragilità nell'amiloidosi, e in futuro potrebbe essere un qualcosa che utilizziamo per stratificare i pazienti. Oggi un paziente con particolari comorbidità ha meno probabilità di poter rispondere ai farmaci; in più aggiungiamo il fatto che alcune Regioni (e questo fa parte della disomogeneità che stiamo sperimentando a livello nazionale) hanno messo dei cut-off ben specifici per cui sopra una certa età il paziente non ha indicazione al trattamento farmacologico. Noi sappiamo che l'AIFA ha dato indicazione fino ai 90 anni per la terapia farmacologica, però, a parte l'indicazione generale, le Regioni possono in qualche modo pronunciarsi e identificare un loro percorso di trattamento, e questo sta creando anche una migrazione tra le Regioni."

Capitolo 4

II RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE PER LA DIAGNOSI PRECOCE



Il medico di medicina generale (MMG) deve avere un ruolo sempre più centrale nel percorso diagnostico, proprio a partire dalla gestione dello scompenso cardiaco. I primi sintomi dello scompenso (la dispnea, i piedi che si gonfiano, le aritmie) vengono praticamente sempre riferiti al medico di medicina generale.

“Personalmente ritengo che il medico di medicina generale abbia un ruolo chiave in due contesti distinti”, spiega la Dr.ssa Obici. “Il primo è quello di sospettare la malattia e inviare rapidamente il paziente allo specialista esperto. È un ruolo importante, che gli attribuisce una grande responsabilità, perché può consentire di intervenire molto più precocemente. Il medico di medicina generale conosce il paziente a 360° e può ricercare i cosiddetti ‘red flags’ identificando chi potrebbe essere a rischio. Ovviamente il medico di medicina generale non può conoscere tutte le malattie rare, ma alcune patologie possono essere oggetto di percorsi formativi dedicati, specie laddove emergano opportunità terapeutiche importanti.

L’amiloidosi è oggi una di queste malattie rare candidate a essere di particolare interesse per i medici di medicina generale. L’aspetto educativo è quindi importante e ha un effetto a cascata: una volta che si arriva alla prima diagnosi, poi riconoscere il secondo paziente è più semplice. Questo aspetto richiede però sia disponibilità all’ascolto da parte dei MMG, sia disponibilità dei centri a coinvolgere i colleghi del territorio. Un primo passo potrebbe essere promuovere degli eventi per sensibilizzare i medici su queste patologie. Per questo motivo l’iniziativa promossa da Osservatorio Malattie Rare è estremamente importante, perché ha coinvolto nel gruppo di lavoro sia i diversi specialisti sia i medici di base. Il medico di medicina generale, infatti, può entrare a tutti gli effetti a far parte del modello virtuoso di presa in carico multidisciplinare in continuità fra centro di riferimento e medicina territoriale”.

“Un medico attento e opportunamente formato – prosegue il Prof. Limongelli – è in grado di porre domande specifiche sulle sintomatologie che possono essere correlate all’amiloidosi. Ancora meglio se dispone di un database organizzato, attraverso il quale può facilmente rendersi conto di altri potenziali sintomi (magari un’ipertrofia già diagnosticata, o un intervento per tunnel carpale). In questo modo, anziché indirizzare il paziente verso un ambulatorio generico, può contattare direttamente il Centro di coordinamento regionale malattie rare oppure il Centro di riferimento per l’amiloidosi della regione, guadagnando tempo prezioso. Per questo motivo sostengo fortemente la necessità di spostare l’attenzione sulla medicina di base, informandola e formandola sul mondo delle malattie rare e delle malattie rare dell’adulto, di cui l’amiloidosi rappresenta oggi una delle più frequenti. Per questo lavoriamo in stretta sinergia con la SIMG, Società Italiana Medici di Medicina Generale”.

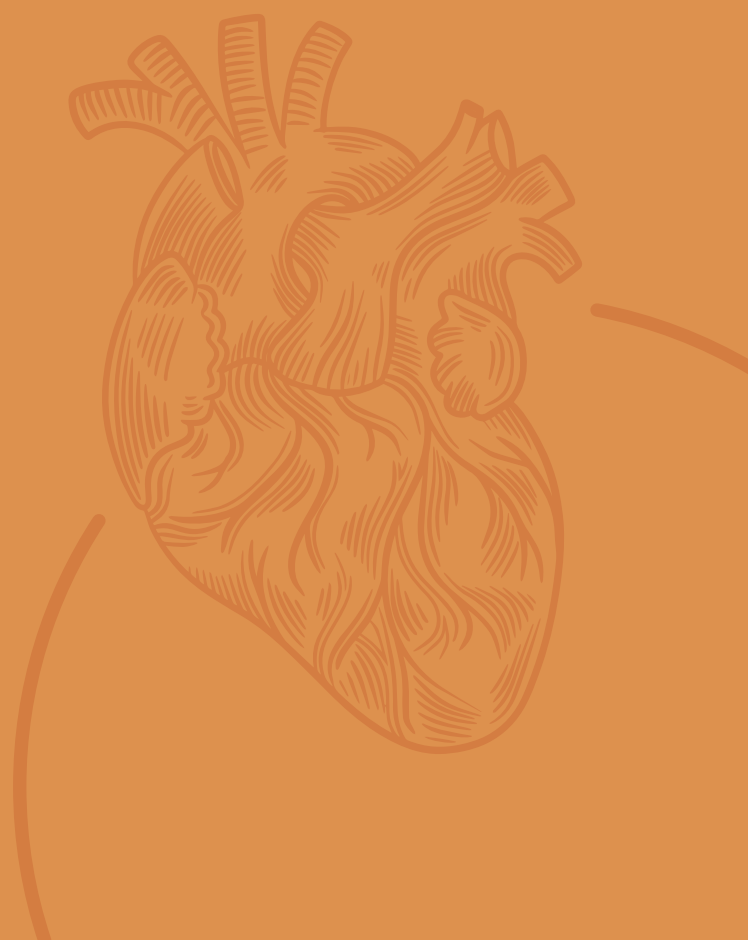
.....
¹ Si veda il capitolo 9

“Quello con il medico di medicina generale è sicuramente un dialogo fondamentale”, afferma il Dr. Cappelli. “Il MMG deve integrarsi con lo specialista e può essere colui che fa partire il processo diagnostico. È infatti la persona che custodisce la memoria storica del paziente: sa, ad esempio, se si è operato cinque anni prima di tunnel carpale, sa che magari ha fatto una risonanza che ha rivelato una stenosi del canale vertebrale, vede se le dosi dei farmaci anti-ipertensivi vengono progressivamente ridotte, mentre in precedenza aveva bisogno di tre o quattro farmaci per tenere la pressione a un livello standard. Ha quindi tutte le informazioni per integrare i diversi sintomi e potrebbe essere il perfetto identificatore del soggetto a rischio.

Poi, chiaramente, lo deve inviare a uno specialista, in questa fase principalmente il cardiologo. Il problema, a mio parere, è che questo passaggio dovrebbe essere gestito meglio: il medico di medicina generale non può inviare direttamente al Centro di riferimento un numero troppo cospicuo di soggetti, perché il Centro non ha la possibilità di incrementare i tool diagnostici e fare, ad esempio, il 100% in più di visite o di scintigrafie. Ci dev'essere un'entità intermedia, come un cardiologo che abbia esperienza nella diagnosi di amiloidosi in un ospedale territoriale o di prossimità, che sottopone ai primi esami questi pazienti, eliminando da quella popolazione un sottogruppo di pazienti considerati a basso rischio”.

Capitolo 5

LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI CON AMILOIDOSI: I CENTRI DI RIFERIMENTO



A cura di:

Laura Obici, Responsabile della U.O.S. Malattie Rare e Dirigente Medico presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Francesco Cappelli, Cardiologo, Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze

Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania

Cristina Chimenti, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari Università La Sapienza di Roma, Policlinico Umberto I

Quando al centro di riferimento si presenta un paziente con il sospetto di amiloidosi è necessario avere la possibilità di completare la diagnosi con risorse interne, o eventualmente in collaborazione con laboratori esperti, che devono comprendere anche l'anatomia patologica e la genetica. E soprattutto il paziente deve essere preso in carico, che non significa solo prescrivere una terapia.

“La presa in carico comincia con la comunicazione della diagnosi e termina con il supporto del paziente a 360 gradi”, spiega il Prof. Limongelli. “Ricordiamo che l’amiloidosi non è una patologia solo cardiaca, i pazienti possono avere necessità di consulti neurologici, nefrologici, nutrizionali, e del supporto psicologico”.

La diagnosi dev'essere comunicata da una persona esperta dal punto di vista professionale - prosegue Limongelli - ma anche di counselling, perché la diagnosi di amiloidosi, oggi, viene considerata quasi una scure sulla testa del paziente. Bisogna essere professionali, ci dev'essere un cardiologo esperto che deve dare tutte le indicazioni dal punto di vista scientifico e clinico, facendo capire che oggi c'è un percorso, c'è un Centro che può prendere in carico il paziente, ci sono terapie che hanno cambiato la storia naturale della malattia. Quindi, se il paziente va su internet e la vede come una scure, noi siamo a disposizione per chiarire qualsiasi dubbio, qualsiasi difficoltà. Se poi capiamo che l'impatto è così complesso per un paziente che non accetta la diagnosi, o per il caregiver, allora dobbiamo iniziare a pensare a un percorso psicologico.

Per quanto riguarda la gestione clinica del paziente **è fondamentale che all'interno del centro di riferimento siano presenti delle équipe multidisciplinari o che siano attivi dei percorsi di consulenza per ogni specialità necessaria. Ma il paziente vuol sentirsi preso in carico a prescindere, e deve sapere che c'è una e-mail o un numero di telefono che può chiamare nel momento in cui ha un problema”.**

5.1 IL PAZIENTE ANZIANO CON AMILOIDOSI E I BISOGNI SPECIFICI

“I bisogni dei pazienti anziani e fragili possono essere molto diversi e non limitarsi all'amiloidosi. Quello che i Centri dovrebbero garantire - ricorda la Dr.ssa Obici - **è un percorso diagnostico tempestivo, una valutazione accurata della migliore strategia terapeutica per la malattia di base nel contesto dell'età e delle comorbidità, e una gestione multidisciplinare.** Gli aspetti clinici collegati all'amiloidosi sono per definizione sistemici e, oltre alla cardiomiopatia, possono ad esempio includere polineuropatia, manifestazioni gastrointestinali e insufficienza renale. I diversi specialisti dovrebbero avere una specifica competenza nell'ambito dell'amiloidosi e coordinarsi tra loro. Per un efficace approccio multidisciplinare **un Centro di riferimento dovrebbe quindi includere al proprio interno numerose figure come cardiologo, neurologo, patologo, genetista, medico nucleare, nefrologo, gastroenterologo, oculista, fisiatra, fisioterapista, psicologo e/o psichiatra.**

Oltre all'équipe del Centro di riferimento, il paziente, soprattutto se anziano e fragile, dovrebbe poter contare anche sul supporto della medicina territoriale. Ci dovrebbe essere una comunicazione efficace tra il Centro e il medico di medicina generale. Il Centro di riferimento può non essere vicino al paziente e può avere risorse in termini di personale sufficienti solo per la gestione della malattia rara, con difficoltà nel prendersi carico anche di eventuali comorbidità. È molto importante quindi il supporto del medico di medicina generale che deve però potersi coordinare con lo specialista con facilità.

C'è dunque la necessità di un approccio multidisciplinare alla malattia e a tutto ciò che ad essa è correlato, e un buon collegamento con la medicina del territorio. Spesso l'anziano fa fatica a spostarsi o dipende da qualcuno, quindi secondo me il modello organizzativo per questi pazienti deve includere e integrare al meglio la medicina del territorio."

"Un team multidisciplinare deve avere al suo interno un numero esteso di professionalità", concorda il Dr. Cappelli. "L'amiloidosi è forse la patologia rara, insieme alla malattia di Fabry, in cui sono necessarie più figure professionali. Nel nostro Centro collaborano ematologi, internisti nefrologi, genetisti, neurologi e uno psicologo. Questo solo per la parte della gestione clinica: se poi il Centro, come nel nostro caso, fa anche studi sperimentali sui nuovi farmaci per offrire ai pazienti alternative terapeutiche innovative, allora servono altre figure professionali come il trial manager, il data manager, il research nurse; insomma, un'ulteriore unità composta da personale altamente formato e specializzato che potremmo chiamare Trial Unit.

Per non parlare del personale infermieristico, che è di fondamentale importanza: **gli infermieri che si occupano di amiloidosi e cardiomiopatie sono estremamente specializzati, perché sanno gestire tutte le possibili sfaccettature, progressioni o complicazioni della patologia.** Sono loro i primi a leggere le e-mail che i pazienti ci inviano, con i loro esami, le problematiche o le richieste di modificare la terapia, quindi sono loro che spesso, magari il giorno prima che io possa leggerle, mi telefonano e mi avvisano se un paziente ha preso peso, sta male o fa fatica a respirare. È una figura che da noi è poco riconosciuta, ed è un aiuto davvero encomiabile".

5.2 IL FOLLOW UP E LA NECESSITÀ DEL SUPPORTO PSICOLOGICO VISTA DAL CLINICO

Il follow-up del paziente con amiloidosi da transtiretina avviene ogni sei mesi, e di solito la valutazione comprende esami ematici, ECG ed ecocardiogramma. Il paziente con amiloidosi AL è molto fragile, tanto che le visite devono essere più ravvicinate, anche mensili in casi particolari e selezionati.

"I bisogni psicologici sono complessi e diffusi - spiega ancora Obici - e accomunano tutti i pazienti cronici, rari e non rari, e anche le persone non malate come i caregiver, che possono incontrare notevoli difficoltà nella vita quotidiana. C'è un'enorme richiesta di supporto psicologico, ma purtroppo ci sono poche risorse. Inevitabilmente, quindi, il supporto deve andare a coloro che per il tipo di patologia, per l'età o per il grado di disabilità con cui si confrontano, ne hanno un bisogno più urgente. È comunque difficile ipotizzare che sia il Centro di riferimento a offrire supporto psicologico a tutti i pazienti, soprattutto a quelli più anziani che hanno più difficoltà ad utilizzare le tecnologie che oggi permettono una presa in carico psicologica anche a distanza. Il nostro Centro ha iniziato ad offrire un supporto psicologico anche in remoto, ma l'accesso sembra più difficile nella popolazione più anziana. Idealmente si dovrebbero immaginare dei percorsi che consentano di identificare chi ha maggiore bisogno di supporto e forse anche un potenziale maggiore beneficio da questo tipo di intervento, e cercare di attivare una risorsa interna a un Centro, laddove per età e per vicinanza questo sia

possibile, o individuare attraverso i servizi territoriali una struttura più vicina al paziente.

Quello che certamente ho riscontrato, come clinico, è **un grande bisogno di ascolto del carico emotivo legato alla malattia, che può richiedere risposte molto diverse. È importante riuscire a far emergere questo bisogno, in modo da indirizzare il supporto psicologico e le relative risorse in un modo mirato.**

In particolare, nei pazienti e nei portatori di mutazione associata ad amiloidosi ereditaria può esservi un'importante necessità di supporto, a volte non espressa, che può iniziare anche precocemente nel corso della vita. Si tratta spesso di persone che hanno affrontato un lutto familiare direttamente legato alla malattia (considerando che le generazioni precedenti non avevano accesso a trattamenti farmacologici). Il loro vissuto è quindi estremamente doloroso e si associa spesso anche a sentimenti di ansia, di preoccupazione e di senso di colpa per aver a propria volta trasmesso la mutazione alla generazione successiva. Il carico psicologico è quindi notevole. Se poi combiniamo questa sofferenza con la frequente percezione di una significativa limitazione nello svolgimento delle proprie attività quotidiane, professionali e non, una qualità di vita ridotta e difficoltà nella vita sociale e di relazione, è chiaro che queste persone, per età e per complessità, hanno il maggior bisogno di supporto.

A volte l'ascolto e la presa in carico sono già una forma di terapia. Purtroppo, anche nei centri di riferimento il personale è sempre numericamente inferiore rispetto alle molteplici necessità, anche per l'importante crescita in termini di nuovi accessi che sta avendo questa patologia. Inoltre, la complessità delle terapie richiede per ciascuna persona più tempo ad ogni visita. Credo però che avere un approccio di ascolto e di raccolta dei bisogni, attraverso un dialogo che non sia solo diretto alla discussione degli aspetti fisici, possa rappresentare una prima forma di supporto e il punto di partenza per costruire un processo di cura capace di rispondere in modo olistico.

Non meno importante - conclude Obici - è fotografare meglio anche i bisogni e l'impatto psicologico nei caregiver e nei familiari che non hanno necessariamente in carico la persona malata ma comunque vivono in un contesto molto complesso".

5.3 IL PDTA PER L'AMILOIDOSI: DAL NAZIONALE AL LOCALE

"La necessaria premessa è che purtroppo, al di là delle indicazioni nazionali, c'è un'autonomia a livello regionale e si sta lavorando con il Piano Nazionale Malattie Rare e con l'avvio dei lavori del Comitato nazionale per le malattie rare per rendere sempre più omogenee le offerte e i trattamenti (farmacologici e non farmacologici) a livello nazionale e poi con una ricaduta a livello regionale. Il nostro lavoro sul PDTA - spiega il Prof. Limongelli - si incardina in questo contesto. La rete ANMCO-SIC (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri e Società Italiana di Cardiologia), la rete di cardiologi che lavorano sull'amiloidosi, ha costruito un PDTA con delle indicazioni nazionali, a cui ho partecipato anche io: è chiaro che noi ci uniformeremo a queste indicazioni generali ma poi lo caleremo nella nostra realtà, adeguandolo alle risorse che effettivamente abbiamo e all'offerta terapeutica che oggettivamente possiamo offrire ai pazienti che si rivolgono al nostro centro.

Eravamo partiti con l'idea di un Centro che cercasse di trainare gli altri e avevamo individuato il Centro del Monaldi che è anche riconosciuto nell'European Reference Network ERN GUARD-Heart, <https://guardheart.ern-net.eu/> la rete di riferimento europea. Però piano piano ci stiamo portando a bordo altre realtà: quella della Federico II che già c'era per l'ematologia e la neurologia, e adesso anche la cardiologia se ne sta occupando. Abbiamo portato a bordo Avellino, Salerno, che è una grossa provincia, e siamo in discussione con le altre due province, Caserta e Benevento, per capire se hanno la forza e soprattutto l'impegno da parte delle Direzioni Generali, per costruire

questo percorso.

È fondamentale ricordare che per l'amiloidosi esiste ancora un ritardo diagnostico importante: non possiamo più permetterci che i pazienti arrivino così in ritardo, perché ci sono tante terapie in arrivo e se abbiamo le terapie dobbiamo prenderli in carico il prima possibile.

Per questo è fondamentale che i centri di riferimento siano in grado di offrire tutti gli step diagnostici e un modello olistico di presa in carico, eventualmente avvalendosi anche di *second opinion* per i casi più difficili a livello anatomo-patologico, quando l'immunoistochimica non è sufficiente. Essere un centro prescrittore di farmaci per l'amiloidosi non è il requisito per essere un centro di riferimento, le competenze richieste sono multidisciplinari, ma avere competenze diffuse sull'intero territorio regionale, dai medici di base ai cardiologi ambulatoriali ed ospedalieri, in un modello collaborativo tipo *hub & spoke*, permette al paziente di ricevere la migliore assistenza 'a casa propria'."

"L'amiloidosi è una patologia sempre più riconosciuta e diagnosticata, con un numero crescente di pazienti che necessitano di cure specialistiche. Questi pazienti - spiega la Dr.ssa Chimenti - richiedono un livello di competenza molto elevato, che include test genetici avanzati, risonanza magnetica cardiaca (RMN), scintigrafia e, in alcuni casi, biopsia endomiocardica, procedure che spesso sono disponibili solo in grandi strutture ospedaliere. Tuttavia, la diagnosi precoce è cruciale, poiché le terapie sono più efficaci nelle fasi iniziali della malattia. Per questo motivo, è fondamentale costruire una rete diagnostica e terapeutica integrata che coinvolga tutte le realtà territoriali.

Questa rete permetterebbe di evitare che i pazienti nei centri periferici siano sottodiagnosticati o trattati in modo inadeguato, offrendo loro un percorso preferenziale per essere inviati ai centri di riferimento, dove sono disponibili tutte le risorse necessarie per una diagnosi accurata e per definire un percorso terapeutico ottimale. I centri di riferimento dispongono delle "facilities" essenziali per eseguire test complessi e offrire trattamenti specifici, ma è altrettanto importante che la rete operi in maniera bidirezionale."

"I centri di riferimento - conclude Chimenti - non possono seguire in modo continuo tutti i pazienti, ed è quindi necessario che, una volta stabilita la diagnosi e il piano terapeutico, i pazienti vengano riaffidati ai centri periferici per il follow-up. Questo garantisce una gestione fluida e ottimale, senza sovraccaricare le strutture di eccellenza. La sinergia tra i centri di riferimento e i centri "spoke" è fondamentale per garantire che i pazienti con sospetto di amiloidosi possano essere inviati tempestivamente ai centri di eccellenza per la diagnosi, e che successivamente possano essere seguiti localmente con un piano terapeutico personalizzato, mantenendo così un'elevata qualità di cura a livello territoriale."

Nel Lazio, stiamo cercando di costruire una rete integrata per la diagnosi e la terapia dell'amiloidosi, ma attualmente questa rete si basa in gran parte su contatti personali e non è ancora completamente strutturata. Crediamo fermamente che sia necessario un maggiore sforzo, con il supporto del legislatore, per definire una rete solida e ben funzionante. Solo attraverso una collaborazione strutturata e organizzata tra i centri di riferimento e i centri periferici, potremo garantire a tutti i pazienti un accesso tempestivo e adeguato alle cure di cui hanno bisogno, migliorando così la qualità della gestione della malattia in tutta la regione.

IL CENTRO DI RIFERIMENTO PER L' AMILOIDOSI DI NAPOLI

U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli

“Il nostro centro di riferimento per l'amiloidosi segue attivamente circa 250 pazienti tra forma AL, ATTR ereditaria e non, e le forme sierose amiloidi che sono minori. I pazienti sono seguiti da un team di cardiologi, fra cui i colleghi Giuseppe Palmiero e Federica Verrillo, c'è la nutrizionista Francesca Dongiglio, ci sono i nostri genetisti e counsellor, come Gioacchino Scarno, Matteo Della Monica e Martina Caiazza. *On demand* ci sono degli psicologi: noi lo chiediamo laddove è possibile. Abbiamo un progetto come Centro di coordinamento, partito nel periodo del COVID, che si chiama “Mai più soli”, e poi ci sono sempre le consulenze neurologiche, nefrologiche, e poi a seconda delle necessità del paziente, le varie valutazioni.

Il paziente, quindi, completa la sua diagnosi, viene messo in terapia, e viene accompagnato a tutto quello che è il percorso eventualmente territoriale. Forniamo sempre i riferimenti della nostra helpline, il nostro numero di telefono e la nostra mail malattierarecardiovascolari@ospedalideicolli.it, perché se hanno un problema possono in qualsiasi momento accedere e noi li seguiamo. Al momento noi qui all'Azienda dei Colli gestiamo altri follow-up anche a distanza con telemedicina o teleconsulti se sono pazienti fuori Regione”.

Giuseppe Limongelli

IL CENTRO DI RIFERIMENTO PER LE AMILOIDOSI DI FIRENZE

Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze

“Attualmente abbiamo circa 500 pazienti in follow-up attivo, contando tutte le forme di amiloidosi. La presa in carico avviene nel modo più vario, ma principalmente attraverso un referral specialistico di tipo cardiologico, internistico, in parte geriatrico, e a volte attraverso l'imaging (pazienti che effettuano imaging ecocardiografici o di risonanza, i quali fanno scaturire il sospetto). Per quanto riguarda il referral territoriale, si è creata un'ottima rete di collaborazione a livello regionale per cui più o meno tutti gli ospedali, in caso di sospetto o ragionevole certezza di un paziente con amiloidosi, lo inviano al nostro Centro.

Il paziente può giungere da noi come sospetto (quindi semplicemente con gli esiti dell'ecocardiogramma e l'esclusione della forma AL), oppure può avere già fatto altri esami, come la risonanza e la scintigrafia. Viene poi preso in carico dal Centro, che di solito esegue la genetica, certifica il paziente e - se possibile e se indicato - instaura una terapia e viene seguito nel follow-up, se questo è chiaramente indicato nella riprescrizione dei farmaci. Attualmente, per l'amiloidosi cardiaca da transtiretina, l'unico farmaco disponibile richiede una rivalutazione clinica ogni sei mesi, quindi il paziente deve essere rivisto con questa cadenza, che di fatto è la stessa che noi, comunque, manterremmo”.

Francesco Cappelli

II CENTRO DI RIFERIMENTO PER LE AMILOIDOSI DI PAVIA

Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

“Il centro di Pavia è attivo dal 1986 e dispone dei più avanzati strumenti diagnostici e delle risorse terapeutiche più recenti, anche sperimentali. I medici del centro si dedicano esclusivamente alla cura dei pazienti con amiloidosi e ogni anno eseguono più di 3.500 valutazioni di pazienti affetti da questa malattia.

Tutti i [servizi del centro](#) sono erogati tramite il Servizio Sanitario Nazionale. L'attività di ricerca del centro si pone ai primi posti a livello internazionale e ha portato alla scoperta di nuovi tipi di amiloidosi e alla messa a punto di nuove terapie, tecniche diagnostiche e sistemi per la valutazione della prognosi e dell'efficacia della terapia. Il centro di Pavia coordina il [Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi](#) e ha un'ampia rete di collaborazioni scientifiche internazionali con altri istituti dedicati allo studio e alla cura delle amiloidosi”.

Laura Obici

II CENTRO DI RIFERIMENTO PER LE AMILOIDOSI DI ROMA

Centro di Cardiomiopatie e Malattie Rare del Cuore, Policlinico Umberto I

Il Centro per la Cardiomiopatia e le Malattie Rare del Cuore del Policlinico Universitario Umberto I, parte dell'Università degli Studi di Roma La Sapienza, è un punto di riferimento per la gestione dell'amiloidosi cardiaca. Sotto l'egida dell'università, il centro svolge un'intensa attività clinica e di ricerca, occupandosi di tutte le forme di amiloidosi. Il lavoro del centro si basa su un approccio multidisciplinare che coinvolge numerosi specialisti, tra cui neurologi, ematologi, radiologi, medici nucleari e anatomopatologi, garantendo così una presa in carico completa del paziente e un percorso diagnostico-terapeutico integrato.

In particolare, esiste una stretta collaborazione con l'Ematologia per la gestione dell'amiloidosi AL e con la Neurologia per le forme ereditarie della malattia. Queste sinergie permettono di affrontare ogni aspetto della patologia con un approccio olistico e personalizzato. Inoltre, il centro è attivamente impegnato nella ricerca e nella sperimentazione clinica, grazie a prestigiose collaborazioni internazionali. Dispone di tutte le strutture necessarie per seguire i pazienti, nonché di una solida rete di collaborazioni con le cardiologie territoriali, garantendo così un supporto continuo e monitoraggio anche da remoto.

Cristina Chimenti

Capitolo 6

LA SALUTE PSICOLOGICA: L'INDIFFERIBILE NECESSITÀ DEL SUPPORTO PSICOLOGICO PER I PAZIENTI CON AMILOIDOSI CARDIACA E I LORO CAREGIVER



A cura di

Martina Smorti, Professore associato in Psicologia dello Sviluppo e dell'Educazione, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica Università di Pisa

Il mio primo approccio con i pazienti affetti da Amiloidosi cardiaca è avvenuto nel 2012 attraverso il Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura dell'Amiloidosi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi. Come psicologa e psicoterapeuta ero interessata soprattutto all'aspetto psicologico e ad alcune caratteristiche dei pazienti, che generalmente ottengono la diagnosi alla fine di un percorso complesso, perché la malattia si manifesta con sintomi aspecifici e il sospetto diagnostico tarda ad arrivare. Solo quando finalmente vengono indirizzati in un Centro di riferimento specializzato, i pazienti completano il percorso diagnostico. Attualmente in Italia le due forme più comuni di amiloidosi sono la amiloidosi da transtiretina (ATTR) e la amiloidosi da catene leggere (AL). Queste due forme di amiloidosi hanno implicazioni e caratteristiche differenti sia per storia naturale che per accesso a diverse tipologie di trattamento. Entrambe le forme pur con una prevalenza di malattia in crescita negli ultimi anni, sono in tutto e per tutto una malattia rara. Per un paziente sapere di essere affetto da una malattia rara ha un impatto rilevante per il benessere psicologico. Inoltre, nel caso della Amiloidosi TTR, a seguito dei risultati dello screening genetico, i pazienti possono comprendere se nel loro caso si tratta di una forma ereditaria e quindi trasmissibile alla progenie o di una forma senile e quindi sporadica. L'idea di aver trasmesso la patologia ai figli o ai nipoti comporta un carico psicologico importante, dovuto al senso di colpa e alla preoccupazione per i propri cari.

Le prime ricerche condotte insieme al Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura dell'Amiloidosi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi erano volte a valutare il benessere dei pazienti con Amiloidosi AL e la loro relazione coi sintomi cardiaci (Smorti et al., 2012, 2016), mentre quelle più recenti si concentravano sul benessere dei pazienti con amiloidosi TTR cardiaca (sia di tipo senile che ereditaria) e dei loro caregiver.

Sulla correlazione tra le patologie cardiache e il disagio psicologico esiste una vasta letteratura, ma sull'Amiloidosi fino a quel momento c'era poco. Da qui l'idea di effettuare degli studi che valutassero il benessere psicologico dei pazienti e dei caregiver, considerando che tale benessere dipende anche dalla presenza, per questi ultimi, di una rete di relazioni positive e soddisfacenti. Perché se il caregiver sta bene e affronta le sfide della vita con un atteggiamento positivo, il paziente potrà usufruire di un maggiore supporto relazionale, pratico ed emotivo. Se invece il caregiver vive un disagio psicologico e relazionale, anche il rapporto con il paziente sarà più difficile e il supporto nella gestione della malattia sarà più complesso.

Il benessere dei pazienti e dei caregiver è stato indagato sia attraverso colloqui con uno psicologo sia attraverso questionari psicologici. I colloqui psicologici sono stati rivolti sia alla diade paziente caregiver congiuntamente che ai due partner (paziente e caregiver) separatamente. L'idea di fare valutazioni separate è nata dalla consapevolezza che determinate tematiche, soprattutto quelle legate all'aspetto psicologico e relazionale, non sarebbero emerse in presenza del familiare ma sarebbero piuttosto emerse in un colloquio singolo. Compito dello psicologo era anche quello di valutare quantitativamente i sintomi dell'ansia e della depressione, come pure gli aspetti legati al supporto sociale esistente e al rapporto tra il paziente e il caregiver.

6.1 LIVELLI DI ANSIA E DEPRESSIONE MOLTO ALTI

Il primo studio che abbiamo svolto voleva in qualche modo misurare il benessere psicologico dei pazienti. **I risultati di questi studi hanno evidenziato che circa un terzo dei pazienti cardiologici con Amiloidosi TTR presi in esame presentava livelli clinici di ansia e circa il 40% livelli clinici di depressione.**

I sintomi di ansia e depressione risultavano maggiori rispetto alla popolazione generale, ma confrontabili ai livelli riscontrati in pazienti con altre patologie cardiache. Inoltre, **i livelli di ansia e depressione sembravano aumentare a fronte di una maggiore gravità dei sintomi cardiaci.** Quindi, più i pazienti stavano male da un punto di vista cardiaco, più sperimentavano livelli elevati di ansia e depressione (Smorti et al., 2023). A questo punto ci siamo chiesti: ma i pazienti con Amiloidosi TTR che sperimentano sintomi clinici di ansia e depressione sono in grado di percepire e riportare fedelmente (ad esempio ad un medico) la gravità dei sintomi cardiaci? I risultati della nostra ricerca hanno evidenziato che, mentre a livelli medio-bassi di ansia e depressione la percezione dei sintomi cardiaci era accurata e compatibile con il livello di scompenso cardiaco, a livelli di ansia e depressione elevati, i pazienti non erano in grado di rilevare accuratamente la gravità dei sintomi cardiaci, tendendo a riportare sintomi più gravi rispetto a quelli oggettivamente misurati dai valori clinici (Ponti et al., 2023). In altre parole, **non solo i pazienti con Amiloidosi TTR sperimentavano dei sintomi clinici di ansia e di depressione, ma questi sintomi andavano a impattare sulla percezione della gravità dei sintomi cardiaci e quindi sulla percezione degli effetti della malattia. E questo è un punto molto importante, perché ci insegna che per avere una valutazione più accurata dei sintomi fisici non è possibile prescindere dalla valutazione dello stato psicologico del paziente.**

6.2 IL VISSUTO DEL PAZIENTE VISTO DAL PROFESSIONISTA

A questo proposito posso citare la storia clinica di un paziente con un tono dell'umore depresso (il livello clinico di depressione era confermato anche dai questionari) che riferiva di non riuscire a svolgere le attività quotidiane, come salire un piano di scale, camminare per dieci minuti, ma nel colloquio con lo psicologo aveva dichiarato che il giorno prima aveva trascorso due ore a zappare nell'orto. Questo esempio conferma che possono esistere delle discrepanze tra il modo in cui i pazienti percepiscono i sintomi e lo svolgimento delle attività quotidiane. **E siccome i pazienti che rappresentano come più grave la propria situazione complessiva, possono essere esclusi da alcuni trattamenti farmacologici, è necessario esercitare un'attenzione particolare al benessere psicologico del paziente e alla accuratezza della percezione soggettiva di malattia in condizioni di tono dell'umore ansioso o depresso.**

6.3 IL VISSUTO DEL CAREGIVER VISTO DAL PROFESSIONISTA

Ma **cosa succede ai caregiver?** O, andando più nello specifico, che relazione può esserci tra il benessere del paziente e il benessere del caregiver? Si tratta di domande importanti, perché i sintomi dell'Amiloidosi TTR possono avere un andamento progressivo, con relativo impatto sulla capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane: cosa, quest'ultima, che col tempo può richiedere un sempre maggiore coinvolgimento da parte dei caregiver. Sappiamo che l'Amiloidosi TTR è una malattia che colpisce soprattutto uomini anziani, con un'età intorno agli 80 anni. I caregiver sono però generalmente donne, soprattutto mogli o figlie dei pazienti. Spesso, quindi, la funzione di cura del malato si interseca con altri ruoli come quello lavorativo e ad altre funzioni di cura, tra cui quello nei confronti della propria famiglia e dei propri figli.

Un nostro studio ha evidenziato una **correlazione tra la fragilità del paziente (in termini di perdita di autonomia, incapacità di svolgere le attività quotidiane in autonomia) e la relazione con il caregiver, cioè più fragile è il paziente più la relazione con il caregiver può diventare conflittuale**. Insomma, quando il paziente perde autonomia, cresce il carico del caregiver, che deve rispondere sia ai bisogni psicologici del paziente che alle difficoltà determinate dalla gestione della malattia e della vita quotidiana del paziente. E qualora il caregiver, schiacciato dai molteplici ruoli che ricopre, non riesca a soddisfare le richieste del paziente, questi potrebbe mostrare un risentimento nei suoi confronti perché, come familiare, non è in grado di rispondere immediatamente ai suoi bisogni. In alcuni casi, poi, paziente e caregiver possono avere una percezione differente della malattia, quindi, se da un lato i pazienti tendono a enfatizzare determinati bisogni, i caregiver, da parte loro, potrebbero vedere quelle richieste come eccessive, e perfino manipolatorie, cioè come un modo per tenere legato il familiare al ruolo di caregiver (Fumagalli et al., 2023). I risultati di questo studio sono molto importanti perché indicano che il peggioramento dei sintomi, con la conseguente perdita di autonomia, va a impattare non solo sullo stato emotivo del paziente, ma anche sulla relazione col caregiver con possibili ripercussioni negative sulla capacità di questo di svolgere una funzione di cura del paziente. Inoltre, la condizione clinica del paziente sembra impattare anche sul benessere psicologico del caregiver come rilevato da un'altra indagine (Ponti et al., 2023).

Nella ricerca è emerso anche che il 40% dei caregiver sperimenta livelli clinici di depressione e il 44% di ansia legati soprattutto alle condizioni di salute dei pazienti, perché dove questi ultimi riportano una gravità dei sintomi maggiore e un benessere psicologico minore, anche i caregiver presentano livelli più spiccati di depressione (Ponti et al., 2023). Tutto questo ci riporta alla necessità di preoccuparci anche del benessere del caregiver, perché un caregiver che sta male dal punto di vista emotivo, ma anche sociale e relazionale, può aver un rapporto più conflittuale col paziente ed essere meno supportivo nei suoi confronti. Insomma, se vogliamo supportare il paziente, è necessario supportare anche il caregiver.

Oltre al sostegno psicologico, il supporto ai caregiver può venire da parte di associazioni di familiari, che possano fornire ai pazienti e alle famiglie una serie di indicazioni per affrontare meglio alcune fasi della malattia. Essendo l'Amiloidosi una malattia rara, quando ottengono la diagnosi i pazienti non sanno che cosa li aspetta. Invece conoscere il decorso più comune della malattia può essere molto importante sia per i pazienti che per i familiari. Un'ulteriore forma di supporto può arrivare dai gruppi di mutuo auto-aiuto, dove pazienti e familiari possono condividere l'esperienza della malattia con persone che vivono la stessa situazione. Questi gruppi, inoltre, favoriscono il confronto, la creazione di una rete tra famiglie e lo scambio di informazioni e strategie utili ad affrontare meglio la gestione della malattia (Magliano et al., 2021).

Un momento di particolare ansia è spesso legato all'attesa del test genetico, che può confermare o negare la familiarità della malattia. Io stessa ho assistito al sollievo di un paziente che voleva brindare dopo aver saputo che il test genetico era risultato negativo, perché questo voleva dire che non avrebbe trasmesso la malattia ai propri familiari.

Capitolo 7

SALUTE GLOBALE, ASPETTI NUTRIZIONALI: LA PRESA IN CARICO SUL PIANO NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE ANZIANO



A cura di

Francesca Dongiglio, biologa nutrizionista presso l'Ambulatorio Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari dell'Ospedale Monaldi di Napoli

Tra le manifestazioni cliniche dell'**amiloidosi**, in particolare di quella ereditaria da transtiretina (hATTR), vi sono anche **sintomi gastrointestinali**, che spesso si verificano subito dopo l'esordio della malattia. Proprio per questo una corretta gestione dell'alimentazione è inserita, sempre più spesso, nel percorso di gestione terapeutica della malattia. Per approfondire questo aspetto ci siamo avvalsi della consulenza della **dr.ssa Francesca Dongiglio, biologa nutrizionista presso l'Ambulatorio Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari dell'Ospedale Monaldi di Napoli.**

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie sistemiche, acquisite o ereditarie, caratterizzate dall'accumulo di sostanza amiloide, composta principalmente da aggregati proteici organizzati in fibrille. Tali fibrille, per la loro insolubilità, tendono a precipitare a livello degli spazi extracellulari di organi e tessuti determinando la perdita progressiva della loro funzionalità. **Potenzialmente qualunque struttura proteica, generalmente solubile nel plasma, può trasformarsi in un precursore delle fibrille d'amiloide**, perdendo le sue proprietà fisiche qualora vada incontro ad errori dell'assemblamento (*misfolding*) per anomalie strutturali congenite o acquisite o in caso d'eccessiva produzione. Tali fibrille possono accumularsi in organi e tessuti differenti e il sistema gastrointestinale non è risparmiato: ciò comporta **una modifica della normale funzionalità e fisiologia e di conseguenza segni e sintomi tipici come perdita di peso involontaria, nausea, vomito, alvo irregolare e incontinenza fecale.**

7.1 ATTENZIONE ALLA PERDITA O ALL'AUMENTO DI PESO

Una delle manifestazioni gastrointestinali tipiche delle amiloidosi cardiaca e che rappresenta un campanello di allarme è **la perdita di peso involontaria**. Generalmente, questa manifestazione si può avere molto nella forma secondaria (ATTR), spesso nella forma AL, poco frequente nella forma wild-type (ATTRwt).

In questo caso, dopo una valutazione del paziente, con tutte le metodiche che abbiamo già riferite, si può stilare un piano dietetico, che solitamente prevede uno schema iperproteico. **Di norma aumentiamo leggermente la quota proteica, in un intervallo che va dal 15 al 25%**, quindi tendiamo a ridurre un po' la quota dei grassi e dei carboidrati a favore della quota proteica.

Poiché, nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno a che fare con una **significativa perdita del senso di fame**, questa supplementazione, inserita in diversi momenti della giornata, è spesso **fornita tramite una bevanda**, che può essere inserita a colazione o anche come spuntino, **oppure sotto forma di compresse vitaminiche**. Proprio a causa della riduzione dell'appetito e dell'aumento del senso di sazietà, un aumento dell'apporto calorico giornaliero non è sempre un obiettivo percorribile, per questo facciamo ricorso agli integratori. Queste formulazioni hanno il compito non **tanto di far recuperare il peso ma di fermare il progredire della stessa**, soprattutto quando coinvolge la massa magra e quella muscolare. Quest'ultima, in particolare, rappresenta uno dei maggiori campanelli di allarme, perché potrebbe portare ad un vero e proprio stato di malnutrizione.

L'esperienza che abbiamo, per fare un esempio, è di un paziente che ha perso oltre trenta chilogrammi e che sta seguendo questo protocollo suppletivo da oltre due anni, affiancato con un percorso fisioterapico, con l'obiettivo appunto di bloccare la perdita di massa magra e muscolare.

Il **sovrappeso**, al contrario, lo troviamo **generalmente nella forma wild-type**, quindi nella forma senile, dove il coinvolgimento gastrointestinale è un po' più sfumato. Ci sono ovviamente dei sintomi, però non sono così importanti come nelle altre due

forme. Spesso il sovrappeso si riscontra in pazienti con comorbidità, come per esempio diabete, ipertensione, dislipidemia mista, quindi in questo caso si vanno ad applicare dei protocolli che non sono legati strettamente all'amiloidosi ma piuttosto a una situazione diversa. In questo caso si interverrà quindi con uno **schema nutrizionale ipocalorico**.

7.2 NON SOLO AMILOIDOSI

Negli ultimi anni nel mondo occidentale, con l'aumento della prevalenza dell'obesità e delle patologie a essa correlate, si sta imponendo sempre di più la necessità di migliorare le abitudini alimentari della popolazione. All'obesità, ad esempio, sono direttamente correlate l'ipertensione, il diabete mellito, cardiopatia ischemica etc. In questo scenario appare **sempre più importante la figura di un nutrizionista inserito all'interno di un ambulatorio multidisciplinare** che riesca a gestire pazienti affetti da patologie croniche e, qualora possibile, anche malattie rare. **La consulenza nutrizionale** comprensiva di dati anamnestici, antropometrici, impedenziometrici **è fondamentale e comune nella gestione di tutti i pazienti "rari"**. Le scelte terapeutiche e di conseguenza i protocolli nutrizionali che vengono adottati dipendono dal tipo di patologia e dalla sintomatologia del paziente.

7.3 ESERCIZIO FISICO E RIABILITAZIONE

La presa in carico multidisciplinare è fondamentale nella gestione di patologie sistemiche e complesse come le malattie rare. Nel caso dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca, la perdita di peso involontaria comporta una riduzione della componente magra e muscolare. L'intervento nutrizionale mira al recupero della FFM mediante programmi dietetici iperproteici e con utilizzo di supplementazione vitaminica e proteica, con bevande che possono essere inserite in momenti diversi della giornata. **La dietoterapia è di solito associata anche ad intervento da parte di un fisioterapista esperto che prende in carica il paziente.**

A tal proposito, uno studio in corso, focalizzato sugli indirizzi in termini di **attività fisica per il recupero dell'attività muscolare**, indicati in particolare per pazienti con amiloidosi wild-type, prende in considerazione l'associazione tra l'intervento fisioterapico con **massaggi** e l'inserimento nella quotidianità dei pazienti di **passeggiate e percorsi in bicicletta**, meglio se in pendenza. Si tratta comunque di attività leggera, a cui si può aggiungere per esempio delle yoga, con l'obiettivo di aiutare il metabolismo a lavorare in maniera più veloce senza impattare troppo sulla vita del paziente.

7.4 LA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE DI UN PAZIENTE ANZIANO È SEMPRE FONDAMENTALE

La valutazione nutrizionale di un paziente anziano, quindi un paziente essenzialmente fragile, riveste un ruolo fondamentale per la prognosi della patologia. **La definizione dello stato nutrizionale avviene mediante una raccolta di dati** anamnestici, mediante l'utilizzo di questionari validati (MNA o recall delle 24 h), **dati antropometrici ed esami biochimici** che permettono di calcolare indici nutrizionali come BMI, mBMI, PNI e NRI.

La BMI permette di classificare i pazienti in base al peso espresso in Kg e altezza in cm in sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesità I, II e III grado. La PNI è in grado di prevedere la mortalità dei pazienti con patologie croniche [$PNI = 10 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte (count per mm}^3)$]. L'NRI è un indice di rischio relativo che consente la classificazione dei pazienti in base al rischio di morbidità e mortalità in relazione alla patologia sottesa [$NRI = 1.519 \times \text{serum albumin (g/L)} + 41.7 \times (\text{present weight/usual weight})$].

La mBMI è calcolata come prodotto di BMI e albumina sierica, un metodo accurato per la valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti con sovraccarico di volume, come nei pazienti con amiloidosi ATTR. La fragilità di un paziente anziano affetto da amiloidosi cardiaca può comportare un peggioramento del decorso della malattia. **L'amiloidosi in stato avanzato è caratterizzata da un deficit di macro e micronutrienti che contribuisce al peggioramento del corredo sintomatologico e alla progressione della malattia. Si viene a sviluppare, infatti, uno stato ipercatabolico con perdita di peso e di massa muscolare** (malnutrizione, cachessia). È dunque fondamentale la presa in carico di un nutrizionista esperto nella gestione e presa in carico di tali pazienti.

7.5 NON TUTTI I CENTRI SONO DOTATI DI UN NUTRIZIONISTA SPECIALIZZATO IN MALATTIE METABOLICHE

A livello di società scientifiche si inizia a parlare dell'importanza del ruolo del nutrizionista nei centri di cura, ma solo marginalmente per ora. Alcuni centri in Italia si sono organizzati per avere una figura interna, ma sono pochi. Ne è riprova il fatto che da noi (ndr Ospedale "Vincenzo Monaldi" - AORN dei Colli (Napoli)) non è raro che arrivino **pazienti da altri centri**, con la richiesta di essere seguiti sotto l'aspetto nutrizionale. In questi casi, se il paziente riesce a raggiungerci facilmente, **li prendiamo in carico per la parte relativa all'alimentazione, lasciando la presa in carico degli aspetti cardiologici al centro di riferimento originario**. Laddove, invece, il paziente sia troppo distante per raggiungere il nostro ospedale, abbiamo attivato un **servizio di telemedicina e teleconsulto**. Il limite, in questo caso, è chiaramente la difficoltà di fare una valutazione clinica completa, anche se il paziente viene comunque coinvolto molto soprattutto attraverso dei questionari alimentari.

Capitolo 8

IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE



A cura di

Dr. Gaetano Piccinocchi, Giunta Nazionale SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e Rappresentante SIMG al Comitato Nazionale Malattie Rare del Ministero della Salute
Dr.ssa Mariagiovanna Amoroso, Medico di Medicina Generale della SIMG – Società Italiana di Medicina Generale, ASL BAT (Barletta-Andria-Trani) di Bisceglie

“La Società Italiana di Medicina Generale è la più rappresentativa società scientifica dei medici di famiglia, ed è nata agli inizi degli anni '80 – racconta Piccinocchi – in seguito all'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale con la legge 833 del 1978, facendo riferimento alla società scientifica che già esisteva in Inghilterra per i medici di famiglia. Attualmente conta più di 7.000 soci ed è presente su tutto il territorio nazionale, in ogni Regione e Provincia italiana. È composta da una Giunta esecutiva nazionale di sedici membri, di cui io sono il tesoriere. Si occupa principalmente di formazione, di aggiornamento e di ricerca, ed è una di quelle società scientifiche che sono state riconosciute dall'Istituto Superiore di Sanità, come prevede la recente legge Gelli. Questa legge ha istituito l'albo delle società scientifiche, che per essere riconosciute come tali devono avere una serie di prerogative, di cui la SIMG ovviamente è in possesso.”

La SIMG, fin dall'inizio, si è interessata anche del campo delle malattie rare. Il medico di famiglia è una figura professionale che si occupa teoricamente di tutte le patologie (cardiache, vascolari, neurologiche etc), quindi la società scientifica è suddivisa al suo interno in diverse aree, e ognuna ha un suo referente. Esiste anche un'area dedicata alle problematiche delle malattie rare, di cui il Dr. Piccinocchi è stato individuato come referente a livello nazionale.

“In quanto unico medico di medicina generale nel Comitato Nazionale Malattie Rare – spiega Piccinocchi – porto la voce e l'esperienza dei colleghi al suo interno. La collaborazione con i colleghi specialisti avviene nello stabilire quali sono i ruoli, i compiti e le funzioni di ogni figura professionale nell'ambito delle malattie rare. Quando abbiamo stilato e approvato il Piano Nazionale delle malattie rare, mi è stato assegnato il compito di individuare il settore di pertinenza della medicina generale, ovvero di delineare quale dovrebbe essere il ruolo del medico di famiglia in queste patologie e quali dovrebbero essere i rapporti fra la medicina territoriale e gli specialisti di secondo e terzo livello, non solo dal punto di vista teorico ma anche da quello normativo. Purtroppo, infatti, la realtà regionale incide fortemente sui rapporti fra la medicina territoriale e specialistica: ci confrontiamo con 21 realtà diverse, con norme differenti da Regione a Regione. Il compito di un tavolo di lavoro nazionale, quindi, non è solo quello di indicare quali potrebbero essere le buone pratiche cliniche: bisogna anche valutare se ciò che è scritto in un documento possa essere realmente applicato su tutto il territorio nazionale, cosa che spesso non è possibile.”

La SIMG in questi anni ha collaborato moltissimo con le associazioni dei pazienti: già una decina di anni fa attuammo un progetto formativo, “Conoscere per assistere”, che prevedeva la creazione, da parte di un board formato da medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e specialisti esperti in malattie rare, di un pacchetto formativo. Questo pacchetto fu somministrato ai vari responsabili regionali della SIMG; questi colleghi, poi, tornavano ognuno nella propria Regione di appartenenza e a cascata lo riproponevano ai medici di medicina generale del loro territorio.

“L'obiettivo di questa collaborazione – prosegue Piccinocchi – era proprio quello di **sensibilizzare la medicina generale alla problematica delle malattie rare e di inculcare il concetto del sospetto diagnostico. Girammo tutta l'Italia e interessammo tutte le Regioni, con corsi di formazione residenziali e non, che videro coinvolti sia medici di medicina generale che pediatri di libera scelta.** Poi abbiamo lavorato anche sulle singole patologie, tra cui **l'amiloidosi cardiaca**, a per far capire ai medici di medicina generale quale fosse l'importanza dell'approccio alla malattia rara e al sospetto diagnostico. Da circa un anno e mezzo stiamo portando avanti dei percorsi formativi

su queste patologie, sia sotto forma di FAD (formazione a distanza), sia sotto forma di eventi residenziali, per sensibilizzare il medico di medicina generale a far emergere, tra i suoi pazienti, quelli che potrebbero essere affetti da una di queste malattie e che sono ancora misconosciuti.”

8.1 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE, IL SOSPETTO DIAGNOSTICO E IL DIALOGO CON LO SPECIALISTA

“Il medico di medicina generale si confronta teoricamente con qualunque patologia esistente al mondo, quindi non gli si può certo chiedere di fare diagnosi di malattia rara. Però - prosegue Piccinocchi - essendo il medico della famiglia colui che in genere assiste anche per decenni le stesse persone, ha tutti i presupposti e le potenzialità per poter far emergere quei sintomi e segni che lo dovrebbero indirizzare verso un sospetto diagnostico. Se il medico di medicina generale riceve una domanda di salute da un proprio paziente, attua il suo percorso diagnostico-terapeutico, e se, nonostante ciò, non raggiunge l’obiettivo di una diagnosi, allora in genere si rivolge a un consulente specialista, chiedendo il suo supporto. Spesso, però, anche queste consulenze non portano a una diagnosi certa. A quel punto al medico di medicina generale dovrebbe accendersi la lampadina del sospetto diagnostico: dovrebbe pensare che probabilmente si trova di fronte a qualcosa di non comune, a una patologia rara, e quindi indirizzare il paziente verso i Centri di riferimento regionali, che sono deputati all’individuazione di tali patologie.

In genere il medico di famiglia invia il paziente, con un quesito diagnostico, al collega specialista, il quale spesso risponde richiedendo ulteriori indagini diagnostiche o una terapia che ritiene opportuna. A quel punto il medico attua il consiglio che il collega gli ha dato, e se non ottiene dei risultati lo invia nuovamente allo stesso collega o a un altro specialista. Tutto questo, però, avviene in realtà senza un’efficace interazione comunicativa tra la medicina generale e la specialistica, sia essa ambulatoriale o non, e questo va a inficiare una corretta gestione integrata di questi pazienti ed è alla base di quel ritardo diagnostico di cui tutti siamo a conoscenza nel campo delle malattie rare. Se ci fosse una reale integrazione fra medicina generale e specialisti, probabilmente questa latenza di diagnosi sarebbe molto più breve.”

8.2 LA FORMAZIONE È FONDAMENTALE

La formazione dei medici di medicina generale è fondamentale, ma il medico può teoricamente trovarsi di fronte a tutte le patologie esistenti al mondo, quindi sarebbe impraticabile fare formazione su tutte queste malattie. Il medico di medicina generale convenzionato è tenuto a effettuare 40 ore di formazione annue, obbligatorie, che dovrebbero essere erogate dalle ASL di appartenenza. Questa norma contrattuale, purtroppo, nella stragrande maggioranza delle ASL italiane non viene applicata, il che significa che queste 40 ore di formazione, di fatto, non si effettuano. Nel Fondo sanitario nazionale, infatti, le Regioni ricevono una quota vincolata alla formazione, ma in realtà questo non avviene quasi mai e i fondi vengono utilizzati per altre voci di spesa.

“Questa è una grave carenza che solo in parte viene colmata dalla nostra società scientifica - spiega ancora Piccinocchi - è chiaro, infatti, che non possiamo raggiungere l’intera popolazione dei medici di medicina generale che invece verrebbero raggiunti se questa norma venisse applicata. Queste 40 ore non devono essere confuse con l’ECM (educazione continua in medicina), che è un obbligo a livello nazionale per tutti i medici, a prescindere dal ruolo professionale rivestito (medico di famiglia, ospedaliero, libero professionista etc): tutti devono ottemperare alla formazione con i 50 crediti che devono essere acquisiti ogni anno. Oltre agli ECM, noi medici convenzionati abbiamo nel nostro contratto nazionale anche questo obbligo di 40 ore, all’interno delle quali

sarebbe opportuno inserire anche il tema delle malattie rare.”

8.3 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA TUTELA DEL PAZIENTE ANZIANO

“Il medico di medicina generale può assistere fino a 1.500 pazienti: – spiega la Dr.ssa Amoroso – di questi, ormai, più di un terzo ha un’età maggiore di 65 anni. Molti di questi pazienti sono affetti da patologie croniche, spesso associate tra loro, che determinano una notevole complessità assistenziale. Per un’efficace presa in carico si deve presupporre un controllo longitudinale di tali pazienti, con modalità organizzative adeguate. Secondo un vecchio modello di *medicina di attesa* una congrua percentuale di pazienti anziani inevitabilmente sfugge. **Si deve quindi costruire un modello proattivo sostenibile che consenta di monitorare la gran parte dei pazienti anziani. L’eterogeneità delle patologie croniche e la loro lunga storia naturale comportano esigenze differenti in pazienti con diverso grado di complessità, che hanno bisogno di prestazioni assistenziali e socio-sanitarie erogate in servizi diversi, di cui è indispensabile coordinare e integrare le attività. Partendo da un’idonea stadiazione, sarà quindi necessario attivare percorsi personalizzati, standardizzati in termini di costi e differenziati in rapporto al grado di complessità del singolo paziente e ai suoi specifici bisogni, anche in termini di comorbidità, indirizzando i casi più complessi (cronicità ad elevata complessità) verso programmi che contemplino un follow-up più intensivo e quelli meno complessi verso una gestione prevalente da parte della medicina generale.**”

8.4 IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E IL SOSPETTO DI AMILOIDOSI CARDIACA

“I campanelli d’allarme utili a identificare precocemente una patologia sottodiagnosticata come **l’amiloidosi** – prosegue Amoroso – sono i “red flag” della malattia. Essi consistono in segni e sintomi extracardiaci che possono essere molto comuni e, specie quando associati a segni e sintomi cardiaci, possono rivelarsi estremamente utili per sospettarla. A livello extracardiaco particolare rilievo per la forma ATTR può essere la **presenza di sindrome del tunnel carpale bilaterale**, che spesso precede di diversi anni le manifestazioni cardiache. **Frequenti anche altre manifestazioni ortopediche come stenosi del canale lombare, rottura spontanea del tendine distale del bicipite, dito a scatto e segni di neuropatia autonoma** (disfunzione erettile, diarrea cronica, ipotensione ortostatica) e periferica (dolore e debolezza alle estremità). Questi ultimi sono comuni anche nella forma AL, cui spesso si accompagna anche nefropatia, macroglossia e comparsa di lividi cutanei periorbitari.

A livello cardiaco gli indizi più significativi sono rappresentati da **parametri biumorali** (aumento persistente della troponina T ad alta sensibilità, e di peptidi natriuretici, in particolare il frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B [NT-proBNP]), **alcuni segni elettrocardiografici** (tipici i voltaggi del QRS ridotti o sproporzionatamente bassi rispetto al grado di ipertrofia ventricolare), **di imaging ecocardiografico** (in particolare aspetto granulare del miocardio, ispessimento del ventricolo destro e versamento pericardico, ridotto strain longitudinale globale con “*apical sparing*”) e di **risonanza magnetica nucleare** (anomala cinetica del gadolinio, aumento del T1 mapping, “*late enhancement*” esteso all’intera regione subendocardica). Le **raccomandazioni** della **Società Europea di Cardiologia** (ESC) sono quindi quelle di sospettare e cercare l’amiloidosi cardiaca nei soggetti con aumentati spessori di parete del ventricolo sinistro (>12 mm), che presentano o scompenso cardiaco, specie se a frazione di eiezione preservata, e/o stenosi aortica in età superiore ai 65 anni e/o almeno un “red flag” della malattia.

Oltre alle manifestazioni cardiache ed extracardiache, **ci sono diversi scenari clinici nei quali l'amiloidosi cardiaca deve essere considerata dal medico di medicina generale: una patologia cardiaca in presenza di tipiche condizioni quali una paraproteinemia, una sindrome nefrosica, neuropatia periferica o patologie infiammatorie croniche deve imporre di considerare l'amiloidosi, specie se ci sono riscontri compatibili all'imaging cardiaco.** Un aumentato spessore delle pareti del ventricolo sinistro rappresenta una caratteristica prominente e deve indurre a effettuare altri approfondimenti, soprattutto quando rilevato in un paziente anziano con uno scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata o stenosi aortica severa.

Sebbene non ci siano studi che indichino un protocollo chiaro **per la gestione e il monitoraggio dei pazienti con amiloidosi cardiaca, potrebbe essere utile:**

- inviare a consulenza genetica i parenti dei pazienti affetti da una forma ereditaria: avendo tutte le forme ereditarie di amiloidosi un esordio in età adulta, test genetici su minori sono sconsigliati. Possono piuttosto essere offerti all'inizio dell'età adulta, specie se la consapevolezza di essere portatori della mutazione fosse utile per guidare scelte lavorative o valutazioni preconcezionali. Inoltre, si consiglia di cominciare a valutare la penetranza della malattia circa 10 anni prima dell'età di insorgenza nel familiare affetto.
- programmare visite e accertamenti periodici per i pazienti: ogni 6 mesi ECG, ecocardiogramma color Doppler e annualmente ECG Holter delle 24h e, laddove facilmente accessibile o in casi selezionati, una risonanza magnetica nucleare. La scintigrafia con difosfonati non ha una chiara indicazione ad essere ripetuta nel tempo. La troponina e l'NT-proBNP rappresentano i biomarcatori più attendibili per la stratificazione prognostica all'esordio, e per il monitoraggio dell'efficacia delle nuove terapie, insieme alla velocità di filtrazione glomerulare e al dosaggio di diuretici utilizzato. Infine, nella forma AL, immunofissazione sierica e urinaria, elettroforesi proteica, creatininemia e filtrato glomerulare sono utili per intercettare eventuali segnali di avanzamento della patologia o la comparsa di comorbidità frequenti come sindrome nefrosica e mieloma. <https://www.osservatoriomalattie.it/i-tumori-rari/mieloma-multiplo>
- programmare visite e accertamenti periodici per gli eventuali portatori asintomatici di una forma ereditaria: ECG, ecocardiogramma, troponina e l'NT-proBNP, valutazione cardiologica, neurologica, oculistica annuali.
- monitorare la progressione di malattia, controllare i sintomi e gestire le complicanze che è possibile trattare a domicilio con terapie adeguate: utilizzare i diuretici come prima scelta in caso di scompenso cardiaco riacutizzato evitando, soprattutto in fase avanzata, sartani, ACE-inibitori e beta-bloccanti e in caso di comparsa di fibrillazione atriale non esitare a scoagulare subito il paziente indipendentemente dagli score normalmente adottati per impostare il trattamento anticoagulante."

8.5 LA PRESA IN CARICO TERRITORIALE E LE POTENZIALITÀ DELLA TELEMEDICINA

I principali ostacoli a una presa in carico efficace sono facilmente rilevabili sia in fase diagnostica che in fase di follow-up e dipendono, soprattutto per una patologia come l'amiloidosi che richiede un approccio multidisciplinare, dall'assenza o scarsità sul territorio di centri di riferimento specializzati.

“L'accesso alle cure per questi pazienti è compromesso due volte - conclude Amoroso - la prima dalla frammentazione del Servizio Sanitario Nazionale che comporta disuguaglianze nell'allocazione delle risorse da Regione a Regione, la seconda dall'insufficiente, quando non assente del tutto, collaborazione e condivisione di dati e informazioni fra ospedale e territorio e fra territorio e territorio, indispensabili per una gestione partecipata e sinergica.

Soprattutto per i pazienti con malattia avanzata, la telemedicina può dare un notevole contributo e supporto, nell'ottica di calibrare le risposte ai bisogni e alle necessità contingenti e prevenire le ospedalizzazioni evitabili. Televisita e telemonitoraggio saranno alcuni degli aspetti più importanti nella gestione domiciliare dei pazienti, in quanto strumenti senza dubbio utili nella programmazione del follow-up. Tuttavia, questo sforzo di prossimità risulterà vano in assenza di un fascicolo sanitario elettronico attivo in modo efficace su tutto il territorio nazionale, senza barriere interregionali, per gestire al meglio una patologia come l'amiloidosi che richiede competenze interdisciplinari spesso disponibili in modo frammentato”.

Capitolo 9

UN PROGETTO DEDICATO ALL'AMILOIDOSI IN CAMPANIA: DAL DATABASE DEL MMG AL SOSPETTO DIAGNOSTICO



A cura di

Dr. Gaetano Piccinocchi, Giunta Nazionale SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e Rappresentante SIMG al Comitato Nazionale Malattie Rare del Ministero della Salute
Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania

Il sistema informativo può essere considerato probabilmente il maggior punto di forza della medicina generale. Il medico di medicina generale è l'unica figura professionale del Servizio Sanitario Nazionale, insieme al pediatra di libera scelta, ad essere obbligatoriamente informatizzato: in Italia non esiste un solo medico di famiglia che non abbia nel sistema informativo tutte le sue cartelle cliniche. È ormai da anni un obbligo contrattuale, cosa che non avviene per nessun'altra figura professionale: gli specialisti ambulatoriali o distrettuali possono averlo o meno; stessa situazione negli ospedali, dove la stragrande maggioranza dei medici utilizza ancora le cartelle cliniche cartacee.

“La medicina generale possiede quindi i dati sanitari informatizzati di tutti i suoi pazienti. – spiega il **Dr. Piccinocchi, Giunta Nazionale SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e Rappresentante SIMG al Comitato Nazionale Malattie Rare del Ministero della Salute** – che da quarant'anni assisto 1.500 pazienti, ho le cartelle cliniche informatizzate di ognuno di loro, contenenti le informazioni sulle patologie che hanno, i farmaci che prendono e gli accertamenti che hanno fatto. Questa banca dati è dunque un presupposto per far emergere tutta una serie di sintomi e segni che potrebbero sfuggire al medico di famiglia, e che invece con l'aiuto del sistema informativo possono far emergere un sommerso non ancora individuato”.

A questo tema si lega anche il problema della transizione, un aspetto che ancora non è regolato da alcuna norma. Quando un bambino compie 14 anni, viene obbligatoriamente cancellato dalla lista dei pazienti del pediatra e gli viene assegnato un medico dell'adulto. Tutti i suoi dati, in possesso del pediatra, non sono però trasmissibili al nuovo medico. Lo sono solo se c'è il buon senso, l'accortezza dei due professionisti, che si accordano per il trasferimento dei dati; dati che sono fondamentali per un bambino sano, e lo sono a maggior ragione per uno malato. Basterebbe una chiavetta USB, ma il 99% delle volte ciò non avviene.

“Quando il Prof. Giuseppe Limongelli iniziò a ricoprire il ruolo di responsabile del Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania di cui anch'io faccio parte – spiega Piccinocchi – mi propose un'iniziativa di ricerca sull'amiloidosi.

Mi disse: “Voi avete tutti i dati dei vostri pazienti, quindi sapete benissimo se uno di loro è fibrillante, se è iperteso, se ha uno scompenso. A me interesserebbe individuare, fra tutti i pazienti che hanno queste patologie di base, quelli che hanno anche altri red flag, che apparentemente possono non avere alcun nesso, come la sindrome del tunnel carpale bilaterale”. Quando me lo propose, francamente nessuno nel nostro gruppo sapeva dell'esistenza di una correlazione fra la sindrome del tunnel carpale e lo scompenso cardiaco, né che fosse uno dei campanelli d'allarme per individuare i pazienti con amiloidosi. Io, qui a Napoli, gestisco una cooperativa di 140 medici di famiglia e abbiamo tutti lo stesso software gestionale, quindi abbiamo a disposizione una banca dati di 200.000 napoletani. Questi dati, se non si fa un'interrogazione specifica, li giacciono, e rimangono non fruibili.

Noi, invece, abbiamo interrogato il database con una *query*, chiedendo di individuare tutti i pazienti che hanno uno scompenso, sono ipertesi o hanno un danno d'organo. Uscirono fuori migliaia di risultati, e noi facemmo un'ulteriore scrematura, chiedendo chi, fra quei pazienti, avesse anche altri red flag, tra cui la sindrome del tunnel carpale bilaterale. A quel punto i pazienti che avevano questi requisiti, e che quindi molto probabilmente erano portatori di amiloidosi, erano circa 500. Ora li stiamo inviando

al Centro di Coordinamento Malattie Rare del Prof. Limongelli, per essere sottoposti a ulteriori indagini diagnostiche di secondo e terzo livello. Abbiamo fatto emergere questo cluster di pazienti che magari da anni frequentavano i nostri ambulatori, che stavamo seguendo per lo scompenso cardiaco o per l'ipertensione, e contemporaneamente per la sindrome del tunnel carpale, ma non avevamo mai messo in connessione questi due indicatori. Il sistema informativo è riuscito a fare questo con un clic: se avessi avuto le cartelle cliniche cartacee, sarebbe stato impossibile.

Io e il Prof. Limongelli abbiamo discusso di questo progetto anche al tavolo del Comitato Nazionale Malattie Rare, per evidenziare come sia un esempio virtuoso di collaborazione fra la medicina generale e la specialistica. **Vista la bontà del progetto, lo stiamo estendendo a livello nazionale:** lo stiamo portando in Puglia, in Lombardia e in tutte quelle Regioni dove ci sono i presupposti organizzativi per poterlo sviluppare, ovvero dove esistono delle forme associative della medicina generale. La forza di questo progetto, infatti, è stata anche quella di agire su una cooperativa con un unico database di 200.000 assistiti: se avessimo dovuto fare questa ricerca medico per medico, sarebbe stato improponibile.

È facile immaginare le potenzialità di questo metodo: l'amiloidosi è solo un esempio che stiamo attuando adesso, ma si può applicare a tante altre patologie. Ed è ciò che stiamo facendo: il Prof. Pasquale Perrone Filardi, presidente della Società Italiana di Cardiologia, <https://www.sicardiologia.it/> ad esempio, ci ha chiesto di individuare tutti i pazienti con ipercolesterolemia familiare, <https://www.osservatoriomalattieare.it/malattie-rare/ipercolesterolemia-familiare> ovvero quelli con un livello di colesterolo LDL superiore a una data soglia, e che nonostante la terapia con le statine non riescono a raggiungere valori normali. Dietro queste caratteristiche si nasconde probabilmente il paziente con ipercolesterolemia familiare (patologia di origine genetica), che dovrebbe essere sottoposto a terapie particolari non prescrivibili dal medico di medicina generale. Anche in questo caso è emerso un cluster di pazienti che stiamo inviando al Prof. Perrone Filardi e che lui sottoporrà a indagini genetiche per verificare se siano o meno portatori di questa malattia”.

“Un medico attento e opportunamente formato è in grado di porre domande specifiche sulle sintomatologie che possono essere correlate all'amiloidosi - conferma il Prof. Giuseppe Limongelli, U.O. Malattie Rare Cardiovascolari, Ospedale Monaldi, A.O.R.N. dei Colli e Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania - Ancora meglio se dispone di un database organizzato, attraverso il quale può facilmente rendersi conto di altri potenziali sintomi (magari un'ipertrofia già diagnosticata, o un intervento per tunnel carpale). In questo modo, anziché indirizzare il paziente verso un ambulatorio dedicato allo scompenso cardiaco può contattare direttamente il Centro di coordinamento regionale malattie rare oppure il Centro di riferimento per l'amiloidosi della regione, guadagnando tempo prezioso.

“Per questo motivo sostengo fortemente la necessità di spostare l'attenzione sulla medicina di base, informandola e formandola sul mondo delle malattie rare e delle malattie rare dell'adulto, di cui l'amiloidosi rappresenta oggi una delle più frequenti. Recentemente il Coordinamento Malattie Rare della Campania ha organizzato una riunione con 100 medici di base con il Dr. Gaetano Piccinocchi. Alla fine di questa riunione tre colleghi si sono avvicinati perché avevano immaginato che qualche loro paziente potesse avere l'amiloidosi”.

Da questo semplice aneddoto è possibile capire quanto il lavoro con i medici di medicina generale possa essere fondamentale.

“Sarà quindi necessario lavorare sui database - conclude Limongelli - e sui metodi di analisi. Ma prima ancora informare capillarmente i medici di medicina generale sulla presenza e l'efficienza dei Centri di riferimento regionali per l'amiloidosi, e del supporto

che i centri di coordinamento malattie rare possono offrire in caso di dubbi.

Così sarà possibile costruire un clinical pathway efficace ed efficiente: lavorando in questo modo andiamo a ridurre il ritardo diagnostico, che nell'amiloidosi può essere molto importante: se il paziente arriva molto tardi, e il ritardo diagnostico purtroppo esiste, può succedere che il paziente arrivi già in uno scompenso avanzato, magari ha una serie di ospedalizzazioni a causa dello scompenso, non si sa che ha un'amiloidosi quindi viene trattato con le terapie standard per lo scompenso cardiaco. Queste opzioni terapeutiche non hanno però la stessa efficacia delle terapie specifiche per l'amiloidosi cardiaca, quindi il paziente rischia di arrivare alla diagnosi (e di conseguenza alla terapia più appropriata) quando ormai è troppo tardi".

Capitolo 10

LA VOCE DEI PAZIENTI E DEI CAREGIVER



Questo è certamente un capitolo essenziale di questa pubblicazione. Per la sua costruzione siamo partiti dall'interlocuzione con l'unica associazione di pazienti attualmente attiva in Italia nell'ambito dell'amiloidosi. Abbiamo esteso poi la pubblicazione con alcuni contributi, realizzati in stile giornalistico, raccolti grazie a persone con amiloidosi e caregivers che si sono resi disponibili a condividere la propria storia personale e familiare.

10.1 L'ASSOCIAZIONE fAMY – Associazione Italiana Amiloidosi Familiare

A cura di **Andrea Vaccari**, Presidente di fAMY Onlus

L'Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ([fAMY Onlus](#)) si occupa di dare sostegno alle persone con amiloidosi ereditarie, e da poco ha iniziato ad assistere anche quelle con amiloidosi di tipo cardiaco.

“Io stesso, oltre ad essere il presidente di fAMY, sono anche un paziente affetto da questa patologia, nella forma ereditaria. Come premessa mi sento di dire che, come pazienti, oggi stiamo vivendo un momento particolarmente positivo. Quando ho avuto i primi sintomi, circa quindici anni fa, non c'era alcun trattamento: se eri sufficientemente giovane potevi sperare in un trapianto di fegato (con l'obiettivo di arrestare la progressione del danno neurologico e cardiaco attraverso la rimozione della proteina patologica in circolo), altrimenti la prognosi della malattia non lasciava scampo. Il trapianto però veniva offerto a pochissimi pazienti, e solo entro un certo range d'età.”

“Oggi siamo di fronte a una situazione completamente diversa: ci sono delle speranze, ci sono i farmaci che funzionano, c'è una presa in carico dei pazienti da parte di alcuni eccellenti centri di riferimento. Però c'è ancora molto da fare, per risolvere due problemi principali: il ritardo diagnostico e la sostenibilità dell'accesso ai farmaci per tutti i pazienti, compresi quelli più anziani. Si può poi migliorare molto anche nella gestione e nel supporto dei pazienti, che non sempre trovano una presa in carico, soprattutto territoriale, adeguata alle necessità terapeutiche, psicologiche e socio-assistenziali.”

IL RITARDO DIAGNOSTICO

“Purtroppo il ritardo diagnostico per l'amiloidosi è ancora molto elevato. Parliamo di anni: anche se la situazione più frequente è quella relativa a un ritardo diagnostico di 1-2 anni dalla comparsa dei sintomi più evidenti, possono passarne anche di più prima di ottenere la conferma diagnostica e quindi un corretto trattamento terapeutico. E se la malattia viene diagnosticata così tardi tendenzialmente sta già rischiando la vita, e oggi sappiamo che più lo stadio di patologia è avanzato, meno i farmaci di cui disponiamo funzionano.”

L'ACCESSO AI FARMACI E LA SOSTENIBILITA'

“I farmaci con indicazione specifica per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca, di acquisizione relativamente recente, hanno costi molto alti e ciò che stiamo riscontrando è che vengono prescritti quasi solo a pazienti mediamente al di sotto degli 80 anni. Ci sono molti pazienti che vivono con una grande ansia, perché sono persone che hanno già una certa età: magari sono prossimi agli 80 anni e hanno tantissima paura che gli venga sospeso il farmaco.”

In alcune regioni i pazienti con che rientrano in una classe di scompenso cardiaco 3 (da moderato a grave) sopra questa età non vengono considerati candidabili alla terapia con gli stabilizzatori o i silenziatori.”

“Pensiamo che il motivo principale di questa esclusione sia legato a una questione di costi: i farmaci in commercio già da qualche anno non godono più delle agevolazioni di tipo fiscale che avevano nei primi anni di commercializzazione e stanno tornando ad essere a carico dei bilanci regionali. Le Regioni si trovano quindi a dover rispondere alle necessità di migliaia di pazienti, e a volte scelgono delle linee che non possono essere condivise. La nostra istanza è trovare una soluzione affinché tutti i pazienti eleggibili possano accedere al farmaco, l'età non può essere un fattore determinante: chi è attaccato alla vita, vuol rimanere in vita, è istinto di sopravvivenza. Rifiutare una potenziale terapia a un paziente solo per un criterio anagrafico è discriminatorio e può certamente rientrare in quello che noi chiamiamo AGEISMO.”

L'AGEISMO E LA DISCRIMINAZIONE SOCIALE

Sotto il cappello di ageismo possono essere definite tutte le pratiche discriminatorie strettamente correlate all'età. La discriminazione dell'anziano nelle cure sanitarie è un problema precedente al 1968, anno di creazione dell'inglesismo “ageism”.

“La persona con amiloidosi viene discriminata su molti fronti, proprio a partire da quello diagnostico. Non è raro che il medico di medicina generale, al quale vengono solitamente riferiti i primi sintomi associabili all'amiloidosi, tenda a liquidare il paziente anziano, senza procedere con gli approfondimenti diagnostici necessari. Così le persone con sintomi generici di affaticamento o scompenso cardiaco lieve non vengono inviati dallo specialista, o non vengono inviati dallo specialista in grado di porre il famoso sospetto diagnostico.

Quando, magari dopo anni, si riesce a giungere alla diagnosi, solo in alcuni centri si offre al paziente e alla sua famiglia una presa in carico multidisciplinare, che permetta ai pazienti di evitare di dover letteralmente correre su e giù per ospedali. E se pensiamo che si tratta di pazienti non più giovanissimi, che devono essere accompagnati, immaginiamo facilmente il disagio che questo può creare a tutte le famiglie.

Per una presa in carico ottimale ogni centro è chiamato ad offrire la presenza di un team multidisciplinare, che comprenda specialisti diversi, come **il cardiologo, il neurologo, il genetista, il medico nucleare, il nefrologo, il gastroenterologo, l'oculista, il fisiatra, fisioterapista, psicologo e psichiatra.**

Ma solo una minoranza di centri offre ai pazienti e alle loro famiglie un supporto psicologico che possa aiutarli a comprendere il significato di questa diagnosi e l'aspettativa di vita, non solo in termini di anni di vita, ma soprattutto di qualità della vita.

Ricordiamoci che quando in una famiglia arriva una diagnosi di malattia rara, anche se si tratta di persone anziane, l'impatto è deflagrante. La paura e la sofferenza non hanno età, e non è assolutamente sempre vero che una persona avanti con l'età abbia meno paura di una malattia come questa.

Anche per i più fortunati, che possono accedere rapidamente alle terapie, non c'è una prospettiva di guarigione. La malattia può essere stabilizzata, la qualità della vita preservata, ma certo non migliorata.

Le persone con amiloidosi cardiaca possono infatti presentare, con l'aggravarsi dei sintomi e l'avanzamento dell'età con le relative comorbidità, una disabilità di grado variabile.

Alcuni pazienti possono avere la necessità **di una transizione lavorativa verso la pensione anticipata, o dell'ottenimento della Legge 104 e dell'invalidità civile per poter continuare a lavorare o per essere supportati nella vita quotidiana.** Ricordiamo

infatti che, soprattutto nelle forme ereditarie, l'aspetto neurologico, la difficoltà a camminare, possono minare fortemente l'autonomia dei pazienti, e possono impattare pesantemente anche su persone in età lavorativa.

Per questo FAMY ha sostenuto la realizzazione del progetto ["Guida ai diritti esigibili dei pazienti con amiloidosi cardiaca"](#), realizzata dallo Sportello Legale dell'Osservatorio Malattie Rare.

La guida, specificatamente tarata sulle esigenze dei pazienti con amiloidosi, è stata divulgata agli associati. Alcune delle tematiche affrontate dalla guida, oltre all'ottenimento dell'invaldità civile e della legge 104, sono state: l'ottenimento del contrassegno per il parcheggio delle persone con disabilità, le disposizioni relative al rinnovo della patente per i pazienti cardiopatici, le agevolazioni fiscali e la possibilità di effettuare cure all'estero.

10.2 LA STORIA DI ALDO: "ECCO COM'È CAMBIATA LA MIA VITA CON LA MALATTIA"

Testimonianza raccolta da Francesco Fuggetta, giornalista di Osservatorio Malattie Rare

Aldo ha 82 anni e vive a Firenze. Ha sempre lavorato in banca, anche con incarichi di livello dirigenziale, e negli ultimi anni ha fatto il consulente finanziario. Ha continuato a lavorare fino a due anni fa, quando ha scoperto di essere affetto da una malattia rara: [l'amiloidosi cardiaca](#). Aldo ha raccontato a Osservatorio Malattie Rare la sua testimonianza nella speranza di essere d'aiuto ad altre persone che hanno ricevuto la sua stessa diagnosi, e alle loro famiglie.

"Ho avuto la fortuna di arrivare a ottant'anni senza mai aver avuto degli acciacchi - racconta Aldo - il che non è poco. Per tutta la vita ho sempre lavorato tanto, dalla mattina alla sera, a volte anche il sabato e la domenica. Ero sempre di corsa, tutto il giorno. Mi sentivo bene, e tutti mi dicevano: "Sembri avere vent'anni in meno"; evidentemente traspariva che facevo le cose con entusiasmo".

"Poi, una mattina, mentre provavo a cambiarmi le scarpe per andare a fare una passeggiata in campagna, mi sono reso conto che non mi entravano più, perché avevo i piedi gonfi. Per andare a lavorare usavo delle scarpe eleganti, in cuoio, perché ero sempre vestito in giacca e cravatta, anche in estate, e quindi era la prima volta dopo un anno che mettevo queste scarpe sportive. Ho parlato con un mio amico, medico cardiologo, che vive nel mio palazzo, e mi ha prescritto un diuretico. Poi sono iniziati gli accertamenti, che hanno rivelato un'insufficienza cardiaca. Sapevo di avere una fibrillazione atriale storica, che però avevo sempre sottovalutato perché non mi creava particolari disturbi".

In seguito Aldo è stato sottoposto a un intervento con la procedura TAVI (impianto valvolare aortico transcateretere) per la sostituzione di una valvola cardiaca.

"L'intervento - prosegue - eseguito dal Prof. Carlo Di Mario all'Ospedale Careggi di Firenze, andò molto bene, senza alcuna complicazione. Fu in quella fase che cominciarono a sorgere i primi dubbi che potesse trattarsi di amiloidosi, tant'è che fui affidato al gruppo del Dr. Francesco Cappelli e le analisi successive confermarono che avevo questa malattia, l'amiloidosi, nella forma wild-type. Per fortuna non si tratta di una forma ereditaria: io ho tre figli, quindi è stata davvero una bella notizia".

"Non avevo mai sentito parlare di amiloidosi ed ero molto preoccupato. I medici mi spiegarono che questa malattia provoca l'accumulo di una sostanza chiamata amiloide, che col tempo indurisce i tessuti del cuore; soprattutto, mi dissero che esisteva

solo un farmaco, il quale però non guarisce dalla malattia. **Anche psicologicamente è stato difficile, perché cercando notizie su internet ho letto che l'aspettativa di vita è di pochi anni, con un progressivo peggioramento che i farmaci possono rallentare ma non fermare. Così ho deciso di andare in pensione**, ma sono convinto che se non avessi avuto questa malattia probabilmente starei ancora lavorando”.

Aldo fa riferimento al Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze. Attualmente è in terapia con il farmaco stabilizzante, e assume regolarmente un anticoagulante. “Da un anno e mezzo sto anche partecipando alla sperimentazione di una nuova terapia - spiega ancora - ma al momento non so se mi viene somministrato il farmaco sperimentale o un placebo: lo saprò solo alla fine dello studio, che dura circa tre anni. Ho accettato perché mi è stato detto che non ci sono rischi e che, anzi, avrei potuto avere dei benefici dal positivo sviluppo di questa sperimentazione. Ogni mese viene a casa un infermiere per farmi dei controlli, e una volta ogni tre mesi vado dal Dr. Cappelli all'Ospedale Careggi per fare i prelievi e una serie di esami, fra cui l'elettrocardiogramma. È una persona davvero squisita: se mi capita di avere un sintomo che mi preoccupa un po', ho il suo cellulare e lui mi rassicura, anche se cerco di disturbarlo il meno possibile. All'ultima visita di controllo mi ha detto che non ci sono state variazioni consistenti e che la situazione è sostanzialmente invariata, il che mi fa pensare e sperare che non ci sarà un peggioramento”.

Ma come convive oggi Aldo con l'amiloidosi cardiaca?

“I medici mi hanno consigliato di fare una vita quanto più possibile vicina alla normalità, e di continuare a fare più o meno tutto quello che facevo prima della diagnosi, ma senza forzature e con delle piccole limitazioni: non portare pesi o fare sforzi eccessivi, evitare di proseguire un'attività se mi sento stanco, ma fermarmi e poi ripartire. Mi hanno suggerito anche di **camminare molto e di fare della ginnastica che migliori lo stato muscolare**: ora, infatti, ho dei problemi alla muscolatura delle braccia e delle gambe che stanno diventando molto evidenti; i muscoli si sono sgonfiati. Evidentemente la malattia sta avendo qualche effetto, anche se prima non me ne rendevo conto più di tanto. Forse il fatto più visibile è che **ora cammino con una certa fatica**: prima, per strada, ero io che chiedevo scusa e sorpassavo gli altri; ora è il contrario e gli amici mi chiedono come mai cammini così piano. Prima ero molto dinamico, ora sono un po' più rallentato”.

“Un altro aspetto è che sono dimagrito di molti chili, ma questo dipende anche dal fatto che avendo meno impegni e vita sociale (che consisteva anche in feste, rinfreschi e banchetti), mantengo un profilo alimentare molto più contenuto, anche perché se consumo meno energie, ho anche meno fame e mangio meno”.

Una vita relativamente normale quindi, per una persona della sua età. Convivere con una diagnosi di amiloidosi però non è certo semplice, sia per chi ne è affetto che per la sua famiglia.

“**La mia maggiore preoccupazione** - confida Aldo - **è quella di poter avere degli eventi cardiaci: è come avere davanti qualcosa che ti aspetta, come una spada di Damocle sopra la testa**, ma prendo atto che non ho alternative; devo solo sperare che la terapia funzioni e che la malattia si fermi allo stato in cui è ora. Non ho avuto particolari complicazioni, ho solo limitato alcune mie attività: prima, ad esempio, prendevo la macchina e da Firenze andavo a Chamonix, dove trascorriamo spesso le vacanze, facendo tutti di fila quei 600 chilometri. Oggi non sono più in grado di farlo: guido ancora la macchina, ma non per così tanto tempo. Continuo pure a fare le mie vacanze e i miei viaggi, anche in aereo, magari evitando voli troppo lunghi”.

“**Anche i miei familiari hanno dovuto prendere coscienza di questa malattia. Prima ero io la guida, il punto di riferimento della famiglia, mentre oggi non ho più le energie di una volta e devo avere delle attenzioni in più, che incidono su di me ma**

anche su chi mi sta vicino, perché rallentano alcune attività. Fino a quando non ho fatto quell'intervento che ha aperto la strada alla diagnosi di amiloidosi, ero tranquillo e sereno, come se pensassi di essere immortale. Mi dicevano: "Ti comporti come se avessi ancora davanti una vita intera da vivere", perché mi sentivo bene e non avevo limitazioni.

La malattia mi ha un po' ridimensionato, però almeno non mi ha stravolto la vita: non mi ha ridotto a dover stare in casa, a non potermi muovere, a non avere una vita sociale; è solo un modo di vivere un po' più morigerato. Mi ritengo abbastanza fortunato: certo, mi dispiace dover camminare piano, ma l'importante è sentirmi sufficientemente bene e avere una vita simile a quella che avrei potuto avere senza questa malattia. La mia età è tale da poter affrontare con una certa consapevolezza il fatto che gli anni sono passati e non posso tornare indietro: posso solo vivere nel miglior modo possibile gli anni - spero molti - che mi resteranno."

10.3 LA STORIA DI CARLO, CHE OGGI È TORNATO A VIVERE DOPO UN TRAPIANTO

Testimonianza raccolta da Antonella Patete, giornalista di Osservatorio Malattie Rare

"Era il 2018, forse la fine del 2017, avevo 50 anni. Poiché una delle mie due figlie faceva atletica, da qualche tempo avevo cominciato anch'io a correre e a fare qualche gara. Ma quando sono andato a rinnovare il certificato medico sportivo, il dottore mi ha detto che c'era qualcosa che non andava. In effetti da un po' di tempo **mi sembrava di avere più difficoltà nella corsa e di non riuscire più a spezzare il fiato come prima**, ma non ci avevo prestato troppa attenzione".

Inizia così il racconto di Carlo (nome di fantasia), affetto da **amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR)**, una patologia genetica multisistemica che coinvolge prevalentemente il cuore, impattando drammaticamente sulla vita dei pazienti.

UNA DIAGNOSI DIFFICILE

"Nel momento in cui **il medico sportivo mi ha suggerito di andare da un cardiologo** - racconta ancora Carlo - io sono caduto dalle nuvole. Ho preferito consultare un altro medico sportivo, che però non ha fatto altro che riconfermare quello che aveva detto il suo collega, anzi è stato ancora più drastico, **invitandomi ad andare immediatamente al Pronto soccorso**. A questo punto mi sono deciso a consultare un cardiologo a Perugia, città vicino al paese dove vivo con la mia famiglia. E questo cardiologo mi ha tenuto sotto controllo per un pezzo per poi **ipotizzare la presenza di una miocardite** e indirizzarmi all'Ospedale Careggi di Firenze, dove lavorava il professor Iacopo Olivetto. Ho preso un appuntamento e sono andato a Firenze, dove il professore mi ha sottoposto a una serie di accertamenti, per dirmi alla fine della stessa giornata che no, non si trattava di una miocardite. Poi mi ha messo in contatto con un suo collega, il dottor Francesco Cappelli, che mi ha fatto fare altri esami e dopo quasi un anno dal momento in cui avevo incontrato il primo medico sportivo mi è stata diagnosticata l'Amiloidosi".

LA SCOPERTA DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

"Tra poche settimane compirò 57 anni - spiega Carlo - ne avevo appena 51 quando è stata scoperta la mia malattia. Mi hanno detto che si trattava di **una forma molto precoce di Amiloidosi**, perché questa patologia insorge generalmente in età più avanzata. Ma non è l'unico problema che si è presentato prima del previsto, evidentemente quello di avere malanni prima del tempo è il mio destino. All'inizio non mi sono reso conto della gravità della situazione, anzi ho fatto qualche domanda stupida, come

chiedere al medico se potevo continuare a correre e ad andare in montagna, perché l'arrampicata, i trekking, le ferrate e lo sci alpinismo sono stati sempre la mia passione. **Nei primi tempi non mi sentivo male, ma poi le cose sono peggiorate e, nel 2021, ero in condizioni critiche, la qualità della vita era totalmente peggiorata. Fino all'ultimo, tuttavia, non avevo compreso che la situazione era talmente compromessa da portarmi al trapianto del cuore**".

UNA MALATTIA CHE PUÒ DEGENERARE IN FRETTA

"La malattia ha avuto un decorso graduale - scherza Carlo - ma di una gradualità molto veloce. All'inizio volevo sapere se potevo fare questo e quello, poi col passare del tempo ho smesso di fare domande **perché era chiaro che non ce la facevo a correre né ad andare in montagna**. Ho cominciato una terapia farmacologica ma, malgrado il trattamento, la malattia è progredita. Se inizialmente avevo solo il fiato corto, poi è arrivata la spossatezza e la svogliatezza nel fare anche le cose più normali. La malattia ha investito ogni aspetto della vita, a cominciare dalla vita affettiva e da quella lavorativa. Avevo un service con officina meccanica, carrozzeria, gommista e centro revisioni. Uscivo la mattina e tornavo a casa la sera, una vita piuttosto impegnativa. Sebbene con degli intervalli dovuti ai ricoveri in ospedale, **ho lavorato fino al 2021, ma poi ho dovuto smettere, non ce la facevo più**. Avevo bisogno che qualcuno si occupasse di me".

IL TRAPIANTO DI CUORE

Il trapianto di cuore è raramente indicato per i pazienti con amiloidosi cardiaca. Secondo i [dati ampiamente condivisi](#) all'incirca il 2% dei trapianti di cuore viene effettuato per cardiomiopatie restrittive e, all'interno di questi, un sottogruppo è rappresentato dall'amiloidosi. La gravità della malattia di Carlo e la sua giovane età lo hanno però reso un candidato ideale al trapianto.

"Il trapianto di cuore è avvenuto il 10 luglio 2022 - racconta Carlo -. Quel giorno è diventato il mio vero compleanno mettendo in ombra il giorno in cui compio gli anni a settembre".

"Nei primi tempi il trapianto sembrava l'ultima spiaggia, ma poi ho cominciato a sentirmi ogni giorno peggio e, vedendo la progressione della malattia, il dottor Cappelli ha iniziato sempre più spesso a parlare dell'intervento come di una possibilità effettiva, fino a che a un certo punto mi ha detto che bisognava effettuare la procedura per entrare nelle liste di attesa. Potevo scegliere tra il Nord Italia e Siena, ma ho optato per l'Azienda ospedaliero-universitaria senese perché era più vicino a casa e oggi posso dire che alla fine si è rivelata un'ottima scelta. Da quando mi sono messo in lista di attesa a quando mi sono sottoposto all'intervento è passato più o meno un anno e questo, forse, è stato il momento più difficile prima del trapianto: in questo periodo ho subito vari ricoveri, spesso ero scompensato e in più occasioni sono anche svenuto, tanto che una volta mi sono fratturato l'ischio pubico destro, restando immobilizzato un mese intero".

IL PERIODO PIÙ DIFFICILE

Il periodo tra il 2021 e il 2022 è stato quello più difficile. Io, mia moglie e le mie figlie eravamo molto spaventati. Poi, dopo il trapianto, la svolta, anche se non posso dire di essere tornato quello di prima. È stata sicuramente una rinascita e sono tornato a vivere in maniera nettamente migliore rispetto ai mesi precedenti, ricominciando a fare molte cose che non riuscivo più a fare, ma non è stato, e non è tutt'ora così semplice. Subito dopo sono successe tante cose, ho avuto anche un'infezione al polmone, e la ripresa è stata complessa. Mi sono risvegliato verso fine luglio, 20 giorni dopo l'intervento, e

non avevo più i muscoli: non riuscivo a fare nulla, nemmeno premere un pulsante per chiamare l'infermiere. Così ho dovuto reimparare tutto daccapo. Il momento più brutto è stato quello del risveglio: avevo il sondino per via della tracheostomia e non riuscivo a parlare. Comprendevo tutto, ma non ero in me, non sapevo neppure dov'ero, ho minacciato di chiamare i carabinieri tanto mi trovavo in uno stato di alterazione mentale. È stato un mese terribile, ma alla fine ce l'ho fatta e il 6 settembre sono finalmente uscito dall'ospedale." Carlo ci tiene però a ringraziare tutto il reparto di Cardiocirurgia di Siena per averlo "supportato e sopportato in quei momenti bui": "Devo dire grazie davvero a tutti: dagli inservienti delle pulizie alle OSS, dalle infermiere ai medici, fino a chi mi ha operato salvandomi la vita!".

"Ora le cose vanno abbastanza bene - prosegue Carlo - io mi sento molto meglio, anche se nel frattempo sono subentrati una serie di problemi di salute, che non dipendono dalla malattia, ma che mi complicano la vita. La cosa bella è che sono tornato in montagna, anche se in questo momento i miei acciacchi mi impediscono di camminare, che è la cosa che mi piace fare di più in assoluto".

LA VITA CON L'AMILOIDOSI

"L'Amiloidosi è una patologia che ti cambia completamente la vita - spiega Carlo -. Per descriverla mi viene sempre in mente la parola "adattamento": non devi pensare a quello che non riesci a fare, ma a quello che puoi fare. Io però ci sono riuscito solo in parte ad adattarmi, non è un percorso facile. Vado da una psicologa, ma comunque non è semplice e ci vuole tempo. Eppure mi ritengo fortunato, perché sono ancora qui e potevo non esserci più, perché la mia vita è stata ricca, ho fatto tante cose con mia moglie, le mie figlie, la mia famiglia. Poi qualche volta ho difficoltà a far comprendere agli altri il mio stato di salute: siccome la malattia non si vede e all'apparenza sto bene, gli altri non riescono a capire che certe cose non le posso più fare".

L'ANGOSCIA PIÙ GRANDE: L'EREDITARIETÀ

"Ho un pensiero fisso, è la mia più grande preoccupazione: ho paura di aver trasmesso questa brutta patologia alle mie figlie, è un pensiero latente, ma fisso. Non ne parlo, ma ci penso sempre, è un'angoscia che non mi lascia mai. Per il resto mi adatto a tutto, mi adatto perché non posso fare altro, perché devo cercare di stare il meglio possibile, di vivere una vita normale, rinunciando con serenità a fare tutte le cose che facevo prima".

10.4 LA STORIA DI ANNA: "DA UN GIORNO ALL'ALTRO SONO DIVENTATA LA CAREGIVER DI MIO MARITO"

Testimonianza raccolta da Antonella Patete, giornalista di Osservatorio Malattie Rare

"Circa 7 anni fa abbiamo ricevuto una diagnosi bruttissima, quasi incomprensibile: amiloidosi cardiaca. Io e mio marito non l'avevamo nemmeno mai sentita nominare. All'inizio avevo una funzione limitata: accompagnavo mio marito ai controlli, lo supportavo e gli stavo vicino, ma lui era ancora autonomo in tutto, nel lavoro come nella vita. Poi la malattia è peggiorata piuttosto rapidamente, tanto che ho dovuto supportarlo da un punto di vista fisico, perché non riusciva più a guidare, a fare le scale, a camminare in salita. Allora ho cominciato a sollevarlo dai compiti in casa che non poteva fare più e, pian piano, ha smesso anche di lavorare, perché non era più in grado di farlo".

Inizia così il racconto di Anna, moglie di Carlo, affetto da una forma severa di amiloidosi **ereditaria da transtiretina (hATTR)**, una patologia genetica multisistemica che coinvolge prevalentemente il cuore, impattando drammaticamente sulla vita

dei pazienti. La patologia di Carlo è insorta molto precocemente rispetto alla media statistica: a 50 anni ha iniziato a mostrare i primi sintomi di una cardiomiopatia amiloide da transtiretina severa. I sintomi inizialmente si sono presentati con fiato corto e difficoltà a praticare sport, ma molto velocemente sono degenerati fino a rendere necessario un trapianto di cuore.

“Ci sono stati anche momenti in cui è stato necessario un accudimento fisico - racconta Anna - **non dovevo più accompagnarlo soltanto a fare le visite mediche, ma anche fornirgli assistenza sia in ospedale che quando tornava a casa e doveva fare le terapie.** Per esempio, quando è caduto e si è rotto il bacino ho dovuto aiutarlo anche a mangiare e nell'igiene quotidiana. Anche dopo il trapianto ha avuto bisogno di aiuto per un periodo abbastanza lungo: quando era in ospedale lo imboccavo e, anche quando è tornato a casa, aveva ancora bisogno di aiuto nel fare tante cose, perché **non ce la faceva neanche a vestirsi**”.

LA MALATTIA

La forma di patologia di cui Carlo è affetto è ereditaria, e purtroppo la forma di patologia che lui ha sviluppato è estremamente grave. Mentre per una larga parte dei pazienti sono sufficienti degli appropriati trattamenti farmacologici, nel suo caso il trapianto di cuore (data anche la sua giovane età) ha rappresentato l'unica opzione terapeutica possibile. **L'amiloidosi ereditaria da transtiretina è una malattia progressiva e multisistemica che impatta su ogni aspetto della vita** di chi ne è affetto: lavoro, famiglia e vita sociale.

“Col tempo è subentrato anche un malessere psicologico e mentale - racconta ancora Anna - Carlo non riusciva più ad affrontare i problemi. E questo sostegno a livello di umore rappresenta sicuramente la parte più difficile della vicenda. Quindi per me essere caregiver significa fare tutto quello che occorre per assistere una persona con una malattia in evoluzione. Mio marito ha cominciato ad avere dei problemi nel 2018 e ha ricevuto la diagnosi alcuni mesi dopo, all'inizio del 2019”.

“Tutto è cominciato perché entrambi correvamo a livello amatoriale, non che fossimo degli atleti, ma facevamo delle gare. A un certo punto, però, il medico non gli ha rinnovato il certificato medico sportivo, perché l'elettrocardiogramma presentava delle curve anomale. Da lì è iniziato il percorso con un cardiologo (in Umbria, dove risiediamo) che gli ha diagnosticato una cardiomiopatia. Lui ovviamente non rispondeva alla terapia convenzionale, dunque è stato indirizzato all'Ospedale Careggi di Firenze, centro d'eccellenza per le cardiomiopatie. C'è voluto del tempo per ottenere il primo appuntamento, ma quando siamo arrivati ci hanno detto che non si trattava di cardiomiopatia. E così ci hanno parlato per la prima volta di questa Amiloidosi, che per essere diagnosticata necessitava di ulteriori accertamenti, tra cui il test genetico. La diagnosi è arrivata dopo un percorso lungo alcuni mesi”.

DIVENTARE CAREGIVER

“Se mi guardo indietro - prosegue - mi rendo conto di quante cose ho fatto in questi anni, basti pensare a tutte le volte che sono andata avanti e indietro fino a Siena quando è stato sottoposto al trapianto del cuore e non solo. Occuparmi di mio marito gestendo la casa e le figlie, senza mai smettere di lavorare e con i permessi della legge 104 sempre insufficienti, non è stato per niente facile. Con la malattia ho iniziato a vedere mio marito come persona malata, bisognosa di protezione e di aiuto. Così ho cominciato a sollevarlo da tanti compiti che normalmente faceva in casa. Da quando ha effettuato il trapianto di cuore la qualità di vita è nettamente migliorata, ma dall'Amiloidosi non si guarisce mai e ancora non sta ancora in forma al 100%”.

“Qualche volta più che come moglie mi vedo come una caregiver - confida Anna - anche se abbiamo un rapporto solido perché abbiamo alle spalle 27 anni di matrimonio. Con la malattia mio marito è cambiato molto e non si può dire che sia cambiato in meglio. Dopo tutto quello che ha passato è diventato più nervoso, scatta facilmente come se avesse dentro sempre un po' di rancore. Di conseguenza è cambiato anche il rapporto e, a volte, si crea una distanza tra di noi, perché non è sempre facile capire il reciproco vissuto”.

STRATEGIE PERSONALI PER ANDARE AVANTI

“Nei momenti dei ricoveri in ospedale, non c'era il tempo materiale per fare qualcosa per me. Poi, pian piano, ho cominciato a prendermi di tanto in tanto qualche momento personale, facendo delle piccole cose, come fare una camminata, andare in palestra o andare a vedere uno spettacolo. Ritagliarmi qualche ora per me mi aiuta molto: mi alleggerisce la testa e mi permette di staccare temporaneamente dai problemi, dandomi la possibilità di distrarmi un po' e di concentrarmi su qualcos'altro, al di là della malattia”.

“Non posso usufruire di nessun aiuto professionale - racconta ancora Anna - ma nel momento in cui mio marito stava molto male, mi aiutavano un po' mia madre o la mia figlia maggiore, che abita ancora con noi. Non che facessero chissà che, ma cercavamo di stare sempre con lui e di lasciarlo solo il meno possibile. **Se potessi avanzare una richiesta alle istituzioni chiederei di personalizzare la legge 104 in base alle esigenze e al livello della malattia perché, se il caregiver deve lavorare, i 3 giorni di permesso mensile sono totalmente insufficienti”.**

“Le persone che stanno a fianco dei pazienti, dovrebbero essere seguite con maggiore attenzione, perché una cosa come quella che è capitata a me è spazzante. E poi ci sono gli impegni economici, perché mio marito ha dovuto lasciare la società di cui era socio. Se non mi avessero aiutato mia madre e mia figlia, con un lavoro da dipendente come il mio, sarebbe stato impossibile ottenere un supporto a pagamento. Io non potevo permettermi di lasciare il lavoro e da un certo punto di vista sono stata anche fortunata, perché se non avessi avuto una madre che sta ancora bene e poteva restare con mio marito, non so come avrei fatto. Nei momenti peggiori Carlo non poteva rimanere da solo, perché magari gli girava la testa e rischiava di cadere, e se mia madre era lì con lui almeno poteva chiamarmi mentre ero al lavoro. Insomma, ci sarebbe bisogno di assistenza per i familiari che lavorano e non possono usufruire dei periodi di astensione dal lavoro facoltativi, che poi, nel mio caso, non sarebbero stati neanche sufficienti, perché io sono stata in ballo per anni”.

RELAZIONI SOCIALI DIFFICILI

“Le relazioni sociali si sono un po' dilatate e rallentate, perché diventava sempre più difficile per noi uscire insieme agli altri. Anche perché noi avevamo l'impossibilità materiale di fare tante cose, anche andare a mangiare una pizza poteva diventare difficile, perché io dovevo trovare un posto dove mio marito dovesse fare solo pochi passi, e poi non dovevano esserci scalini ma doveva esserci un bagno comodo, insomma i vincoli era talmente tanti che a volte era più facile rinunciare”.

LA VITA DELLA MALATTIA VISTA CON GLI OCCHI DEL CAREGIVER

“Vivere con l'Amiloidosi è brutto perché, tanto per cominciare, c'è ancora poca informazione. Trattandosi di una malattia rara e una malattia poco conosciuta, per farci seguire dobbiamo andare a Firenze, anche se abitiamo in provincia di Perugia. Si tratta di **percorrere due ore di macchina per ogni controllo, che è chiaramente un disagio.** Inoltre, dalle nostre parti **non conosciamo altre persone con questa malattia, magari**

ci saranno anche, ma noi non le abbiamo mai incontrate e quindi non abbiamo modo di confrontarci con altri e scambiare informazioni, come accadrebbe se avessimo a che fare con tumore, l'Alzheimer o altre malattie più conosciute.

Accettare la malattia è stato difficile, anche perché eravamo giovani: lui aveva 51 anni e io 46. Non eravamo pronti per affrontare una malattia così invalidante, abbiamo avuto difficoltà a comprenderla e poi spiegarla alla famiglia, quando noi stessi eravamo ignari di tante cose. L'accettazione della malattia è stata dura anche perché si tratta di una malattia rara, che ti pone tanti interrogativi. Poi nel caso di mio marito è stata molto rapida e aggressiva, causandogli malessere nello spirito oltre che nel corpo. A volte mi sono sentita in colpa perché stavo bene o perché volevo fare qualcosa, che però non si poteva fare perché stava male. Dopo il trapianto la condizione di mio marito è migliorata, ma in passato il pensiero che la nostra vita fosse totalmente cambiata mi ha procurato tristezza e depressione".

"Se dovessi sottolineare un aspetto del nostro vissuto direi quanto dolore si prova, dalla diagnosi in poi, nel vedere la persona che ci sta accanto soffrire fisicamente e mentalmente. È veramente una sofferenza grande. Come è grande la paura che incute l'aggettivo "ereditaria", il terrore che possa passare alle mie figlie è veramente una delle cose che mi spaventa di più. Inoltre purtroppo ci avevano dato dei "tempi" brutti in questa malattia e quei numeri per me sono stati, fino al trapianto, il primo pensiero della giornata e anche l'ultimo prima di addormentarmi. Oggi racconto la mia esperienza sperando possa essere utile anche ad altre famiglie, e spero di potermi mettere presto in contatto con l'associazione italiana che si occupa di questa malattia".

Capitolo 11

L'IMPORTANZA DELL' AWARENESS: IL RUOLO FONDAMENTALE DI ASSOCIAZIONI E FONDAZIONI NEL CONTESTO SOCIOCULTURALE ITALIANO



11.1 FONDAZIONE ITALIANA PER IL CUORE

A cura di **Cristina Meneghin**, Direttore Comunicazione Scientifica Fondazione Italiana per il Cuore

La **Fondazione Italiana per il Cuore (FIPC)**, nella sua veste di facilitatore indipendente di connessioni e collaborazioni tra gli attori del mondo Salute, continua il suo impegno nello svolgere attività di sensibilizzazione anche sull'amiloidosi cardiaca, una patologia ancora troppo poco conosciuta sia ai medici che ai cittadini allo scopo di promuovere l'educazione e migliorare l'informazione su questa patologia rara che può dunque spaventare e creare anche false credenze che vanno sfatate. Tra i vari stakeholder con cui FIPC collabora il ruolo delle associazioni di pazienti riveste una particolare importanza e infatti, da qualche anno FIPC ha iniziato a occuparsi anche di malattie cardiache rare, proprio grazie alla collaborazione virtuosa che si è instaurata, grazie ad OMaR, con le associazioni di pazienti fAMY e Conacuore, con le quali si sono o realizzate diverse iniziative di sensibilizzazione sulla tematica dell'amiloidosi cardiaca.

Le **attività di sensibilizzazione** sono iniziate nel 2020 con la partecipazione di FIPC ad un Advisory Board sull'amiloidosi cardiaca, incontrando i rappresentanti delle istituzioni politiche in Italia per sensibilizzarli sull'urgenza di una diagnosi precoce e tempestiva e con la realizzazione di un opuscolo informativo/educativo sull'amiloidosi cardiaca da transtiretina e di un webinar con le associazioni di pazienti di Conacuore per informare e sensibilizzare maggiormente su questa malattia rara, per farla comprendere e aiutare a individuarne i sintomi e dunque a diagnosticarla in tempi più brevi. E' stata particolarmente importante la partecipazione di FIPC anche alla stesura del documento programmatico e di consensus "*Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio*", il manifesto dell'amiloidosi cardiaca che ha espresso e diffuso le richieste dei pazienti per aumentare il livello di conoscenza di questa malattia e arrivare a una diagnosi tempestiva. Anche durante il difficile periodo pandemico FIPC ha continuato le attività di sensibilizzazione organizzando webinar informativi sulla patologia, e pubblicando sul sito e sui canali social della Fondazione le video-pillole con le testimonianze dei pazienti ed i messaggi per aumentare l'informazione e la consapevolezza sui bisogni e la malattia.

Nel 2022 FIPC ha condotto un'indagine qualitativa conoscitiva sull'amiloidosi cardiaca, diretta a tutte le associazioni di pazienti di Conacuore che erano state raggiunte dalla campagna di sensibilizzazione negli anni precedenti, per comprendere il loro livello di conoscenza e coinvolgimento nell'assistenza dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca e per capire, soprattutto, quali fossero i loro bisogni informativi-formativi sulla patologia e sui percorsi di cura. Ciò che è emerso dalle risposte dei pazienti e dei cittadini è stata una pressoché totale mancanza di conoscenza della patologia, a fronte però di un grandissimo desiderio di conoscerla, di capire come gestirla e, soprattutto, di mettersi a disposizione per diventare degli eventuali punti di riferimento sul territorio, per poter aiutare i cittadini a comprenderla e avere così gli strumenti per dialogare con i propri interlocutori medici e attivare tempestivamente il percorso di diagnosi e cura.

Dall'analisi dei risultati della survey, nel 2023 è nato dunque un **progetto pilota** che FIPC ha ideato coinvolgendo tre associazioni di pazienti afferenti a Conacuore, dislocate sul territorio italiano, una al Nord, una al Centro e una al Sud, rispettivamente: l'Associazione Club Amici del Cuore di Castel Franco Veneto (TV), l'Associazione CardioSalus di Roma e l'Associazione Amici di Cuore di Bari. In ognuna di queste città è stato realizzato un evento formativo/informativo (in presenza), con l'obiettivo di informare e sensibilizzare sull'amiloidosi cardiaca da transtiretina i cittadini e i medici di medicina generale, con il coinvolgimento dei cardiologi esperti del centro clinico di riferimento locale per creare sinergia sul territorio. Si tratta di una patologia che spesso è sconosciuta sia ai pazienti ma anche ai medici di medicina generale, e sono questi ultimi il primissimo punto di contatto e riferimento principale dei cittadini. L'obiettivo era prima di tutto, dunque, far conoscere loro i segni e i sintomi di questa patologia così complessa, in

modo da innescare il sospetto clinico: solo così, infatti, potranno indirizzare i pazienti ad un percorso di diagnosi e cura tempestiva, cosa che oggi non avviene ancora così frequentemente. Il secondo intento era informarli sull'esistenza dei centri di riferimento locali, preposti a gestire il paziente con l'approccio multidisciplinare e multi-integrato necessario. Pertanto, un primo e fondamentale passo nel processo di costruzione dell'awareness è quello di favorire la comprensione della patologia, dei suoi segni e sintomi nei cittadini/pazienti che permette di aiutare il dialogo con il proprio medico di riferimento e aiuta l'instaurarsi di un adeguato percorso di diagnosi, che tanto è più precoce, tanto più può portare ad un tempestivo e adeguato percorso di cura da indirizzare nei centri di riferimento preposti.

Infine, sempre lo scorso anno, FIPC ha voluto sostenere con il suo patrocinio anche la redazione di una pubblicazione molto utile per i cittadini, realizzata dallo Sportello Legale "Dalla parte dei rari" dell'Osservatorio Malattie Rare in collaborazione con le associazioni di pazienti Conacuore e fAMY che è la "[Guida ai diritti esigibili dei pazienti con amiloidosi cardiaca](#)".

11.2 IL RUOLO DI CONACUORE - Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore

A cura di **Giuseppe Ciancamerla**, Presidente Conacuore

Da anni noi di **Conacuore** parliamo di amiloidosi cardiaca, sia con la popolazione generale che con le società scientifiche. In particolare Conacuore ha aderito con entusiasmo e contribuito alla realizzazione del progetto pilota ideato da FIPC nel 2023 già sopramenzionato durante, il quale i pazienti hanno potuto raccontare la loro vita con l'amiloidosi cardiaca.

Per questo progetto abbiamo ottenuto un grandissimo riscontro, che poi si è trasferito a livello locale ai cardiologi del territorio, e devo dire che i tanti medici di medicina generale che hanno partecipato agli incontri, soprattutto giovani, si sono rivelati i più curiosi e interessati al tema. Per questi eventi a livello locale sono stati scelti degli specialisti cardiologi provenienti dai centri di riferimento ospedalieri-universitari. A uno di questi eventi, a Roma, ho potuto partecipare anch'io, ed è stato molto interessante anche perché la relatrice principale era la prof.ssa Cristina Chimenti, cardiologa e responsabile Amiloidosi Cardiaca dell'Ospedale Umberto I di Roma, che ha sicuramente rappresentato una calamita per le persone che già ne conoscevano la fama.

In più, Conacuore ha dei costanti contatti con altre associazioni e con le società scientifiche, e perciò sappiamo che l'ANMCO, l'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri, ha creato dei veri e propri gruppi di lavoro nelle varie Regioni sul tema dell'amiloidosi. Sembra che gli scompensi cardiaci legati a questa patologia siano in continua crescita, man mano che le diagnosi vengono raffinate. In Italia si parla molto di infarti, che sono 150.000 nuovi casi all'anno, ma anche di scompenso cardiaco, 180.000 casi all'anno: si pensa che - quando l'amiloidosi sarà riconosciuta ancora di più, da specialisti e non - la percentuale di scompensi cardiaci dovuti a questa malattia possa arrivare anche al 15%, il che significa almeno 25-26.000 casi. Ultimamente è stato preso in grande considerazione il legame fra l'amiloidosi e il tunnel carpale, una patologia che precede anche di dieci anni l'amiloidosi. Quindi, se un medico di medicina generale conosce questo campanello d'allarme e ha il sospetto di amiloidosi in un paziente che è stato operato di tunnel carpale, può richiedere un banale elettrocardiogramma, e il cardiologo potrà poi decidere di approfondire con una visita e un ecocardiogramma.

Infine, segnalo che ci stanno arrivando diverse segnalazioni da parte di neurologi, i quali riconoscono l'amiloidosi come causa di demenza e Alzheimer e decidono di inviare i pazienti al cardiologo per un'ulteriore valutazione, nel sospetto di un rapporto fra queste

due patologie. Noi, come Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore, agiamo da stimolo con i cardiologi e i neurologi per fare in modo che le nostre associazioni a livello periferico organizzino degli incontri con i diversi specialisti, per parlare sempre di più di questa patologia e delle sue problematiche.

UN ANEDDOTO PER SPIEGARE L'IMPORTANZA DELL'AWARENESS

“In questa sede vorrei raccontare un aneddoto che abbiamo riportato in diversi incontri che abbiamo fatto, una cosa che ha molto stupito sia me che il prof. Paolo Magni della Fondazione Italiana per il Cuore – conclude Ciancamerla – Stavamo entrambi guardando la serie tv “DOC – Nelle tue mani”, tratta da una storia vera, in cui Luca Argentero interpreta il dr. Pierdante Piccioni, un medico che aveva perso la memoria. Nel discutere un caso clinico di un paziente che aveva dei sintomi tutto sommato banali e generici come stanchezza e dispnea, e che non portavano alla diagnosi, a un certo punto è saltato fuori che aveva avuto un tunnel carpale. Subito, sia io che il prof. Magni abbiamo pensato all'amiloidosi, e infatti pochi minuti dopo, dalla serie tv, è arrivata la conferma. Io credo che questo messaggio sia significativo perché spesso, nelle trasmissioni televisive, ho trovato delle imprecisioni: ad esempio, quando fanno vedere i monitor di persone che stanno male, se si guarda lo scorrimento del battito cardiaco, la pressione o l'ossigenazione, non sempre sono precise. Invece in questo caso DOC ha colto nel segno e ha lanciato un messaggio molto interessante, proprio perché fa riferimento a una forma banale di patologia ortopedica che può nascondere effettivamente una patologia ben più grave come l'amiloidosi, e il sospetto può salvare la vita e la salute di molte persone.

Poi, se parliamo di cardiologia e di amiloidosi, dobbiamo tutti ringraziare il prof. Claudio Rapezzi, perché è stato il cardiologo che più di tutti ha saputo attirare l'attenzione su questa patologia. Ricordo che ai congressi, quando c'era lui che parlava di questo argomento, non solo in sala c'era il plenone, ma alla fine si stentava a interrompere le domande e passare alla sessione successiva, proprio per la curiosità che destava questo tema. Adesso è diventata una malattia molto più conosciuta, ma se siamo qui a parlarne vuol dire che ce n'è ancora bisogno.

POSTFAZIONE A CURA DI

A cura del **Sen. Ignazio Zullo**

Membro della Commissione X "Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale" del Senato della Repubblica

Negli ultimi 50 anni l'invecchiamento della popolazione italiana è stato uno dei più rapidi tra i Paesi maggiormente sviluppati e si stima che nel 2050 la quota di ultra 65enni ammonterà al 35,9% della popolazione totale, con un'attesa di vita media pari a 82,5 anni. Questo processo rappresenta un importante traguardo collettivo caratterizzato da significativi progressi nello sviluppo economico e sociale e nella salute, che hanno notevolmente migliorato la qualità di vita ma, tale sviluppo, necessita di un'attenta programmazione di opportuni, sistematici e urgenti interventi di politica sanitaria mirati ad un invecchiamento attivo della popolazione che ritardi il più possibile la fase assistenziale.

La programmazione sanitaria si rende necessaria per favorire la salute delle persone anziane che, spesso, sono vittime di ageismo sanitario, tendenza altamente discriminatoria a considerare diagnosi e presa in carico terapeutica opzioni non necessarie, data l'età dei pazienti.

Purtroppo la normativa italiana in questo ambito è lacunosa, quasi assente, e presenta tantissime criticità, nonché discriminazioni a livello territoriale, come accade anche per la presa in carico delle persone con malattia rara. Tale mancanza di equità si accentua ancor di più se il paziente over 65 ha una patologia rara.

I bisogni dei pazienti anziani e fragili possono essere molto diversi e non limitarsi alla singola patologia, come nel caso dell'amiloidosi cardiaca. È fondamentale che i centri di riferimento, in sinergia con la medicina di prossimità, possano garantire **un percorso diagnostico tempestivo, una valutazione accurata della migliore strategia terapeutica per la malattia di base nel contesto dell'età e delle comorbidità, e una gestione multidisciplinare.**

L'amiloidosi è un esempio molto pertinente di patologia rara e sistemica dell'anziano che necessita di una grande multidisciplinarietà specialistica, ma anche di una presa in carico che tenga conto di tutte le comorbidità tipiche della persona anziana.

Oltre all'équipe del Centro di riferimento, il paziente, soprattutto se anziano e fragile, dovrebbe poter contare anche sul supporto della medicina territoriale. L'auspicio è fare in modo di favorire una comunicazione efficace tra il Centro di Riferimento e il medico di medicina generale, soprattutto per la presa in carico delle comorbidità, anche perché l'anziano tende ad instaurare un rapporto di prossimità e fiducia con il proprio medico di medicina generale.

Ricordiamo inoltre che spesso la persona anziana fa fatica a spostarsi o ha bisogno del supporto di qualcuno per poterlo fare. Quindi è ancora più importante che il medico di base sia in grado di gestire al meglio il suo paziente per quanto di competenza.

Oltre alle comorbidità tipiche della persona anziana (ipertensione, artrosi, diabete etc) spesso sottovalutiamo anche alcuni aspetti fondamentali per la qualità della vita: la salute nutrizionale e quella psicologica.

Le persone anziane si trovano in stato di malnutrizione molto più spesso di quanto si possa pensare. Nel caso di patologie sistemiche croniche, spesso sono presenti dei deficit di macro e micronutrienti che contribuiscono al peggioramento dei sintomi e della progressione delle patologie. La perdita di peso e di massa muscolare impatta inoltre in maniera estremamente negativa sulla loro mobilità e, di conseguenza sulla loro autonomia, sulla vita sociale e sulla qualità della vita.

Non possiamo infine tralasciare l'aspetto sociale ed emotivo. In tante situazioni gli over 65 si ritrovano soli, soffrono di ansia e depressione.

All'interno di questa pubblicazione si esplicita chiaramente quanto sia fondamentale dal punto di vista clinico la valutazione psicologica dei pazienti. E quanto sia fondamentale, per il paziente così come per i suoi familiari, un supporto psicologico adeguato e continuativo.

Mi hanno colpito profondamente le parole del Presidente di FAMY, Andrea Vaccari, che riporto di seguito:

“La persona con amiloidosi viene discriminata su molti fronti, proprio a partire da quello diagnostico. Non è raro che il medico di medicina generale, al quale vengono solitamente riferiti i primi sintomi associabili all'amiloidosi, tenda a liquidare il paziente anziano, senza procedere con gli approfondimenti diagnostici necessari. Così le persone con sintomi generici di affaticamento o scompenso cardiaco lieve non vengono inviati dallo specialista, o non vengono inviati dallo specialista in grado di porre il famoso sospetto diagnostico. Quando, magari dopo anni, si riesce a giungere alla diagnosi, solo in alcuni centri si offre al paziente e alla sua famiglia una presa in carico multidisciplinare, che permetta ai pazienti di evitare di dover letteralmente correre su e giù per ospedali. E se pensiamo che si tratta di pazienti non più giovanissimi, che devono essere accompagnati, immaginiamo facilmente il disagio che questo può creare a tutte le famiglie.”

Per le ragioni fin qui esposte, ritengo che la pubblicazione in oggetto sia un punto di partenza fondamentale per poter **iniziare a lavorare su una politica di prevenzione dell'ageismo sanitario, al fine di evitare qualsiasi forma di discriminazione basata sull'età.**

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA



Osservatorio Malattie Rare <https://www.osservatoriomalattierare.it>
fAMY Onlus - Associazione Italiana Amiloidosi Familiare <https://www.famy.it/>
Conacuore - Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore <https://www.conacuore.it/>
Fondazione Italiana per il Cuore <https://fondazionecuore.it/>
AmiloidosiCardiaca.it <https://www.amiloidosicardiaca.it>
International Society of Amyloidosis (ISA) <https://www.isamyloidosis.org>
European Society of Cardiology (ESC) <https://www.escardio.org/>
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) <https://www.simg.it/>
Società Italiana di Cardiologia (SIC) <https://www.sicardiologia.it/>
Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) <https://anmco.it/home>
Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia <https://www.amiloidosi.it/>
Centro di Riferimento Toscano per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi, A.O.U. Careggi di Firenze <https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/diagnosi-e-cura/strutture-cliniche/crr-centri-di-riferimento-regionale/centro-per-lo-studio-e-la-cura-dellamiloidosi/>
Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania <https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>
"Manifesto Europeo contro l'Ageismo" <https://fondazione-longevitas.it/in-evidenza/manifesto-europeo-contro-lageismo-2024-2029/>
"Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio". Edizione Rarelab, settembre 2020 <https://www.osservatoriomalattierare.it/progetti/le-nostre-pubblicazioni/17367-amiloidosi-cardiaca-conoscerla-per-diagnosticarla-in-tempo-e-gestirla-al-meglio>
"Guida ai diritti esigibili dei pazienti con amiloidosi cardiaca". Edizione Rarelab, dicembre 2023. <https://www.osservatoriomalattierare.it/progetti/le-nostre-pubblicazioni/20462-guida-ai-diritti-esigibili-dei-pazienti-con-amiloidosi-cardiaca>

Tini G, Milani P, Zampieri M, Caponetti AG, Fabris F, Foli A, Argirò A, Mazzone C, Gagliardi C, Longhi S, Satrio G, Vergaro G, Aimo A, Russo D, Varrà GG, Serenelli M, Fabbri G, De Michieli L, Palmiero G, Ciliberti G, Carigi S, Sessarego E, Mandoli GE, Ricci Lucchi G, Rella V, Monti E, Gardini E, Bartolotti M, Crotti L, Merli E, Mussinelli R, Vianello PF, Cameli M, Marzo F, Guerra F, Limongelli G, Cipriani A, Perlini S, Obici L, Perfetto F, Autore C, Porto I, Rapezzi C, Sinagra G, Merlo M, Musumeci B, Emdin M, Biagini E, Cappelli F, Palladini G, Canepa M. Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jun;25(6):845-853. doi: 10.1002/ehfj.2823. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36907828.

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. *J Am Coll Cardiol HF.* 2024 Jan, 12 (1) 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.032>

Fumagalli C, Smorti M, Ponti L, Pozza F, Argirò A, Credi G, Di Mario C, Marfella R, Marchionni N, Olivetto I, Perfetto F, Ungar A, Cappelli F. Frailty and caregiver relationship quality in older patients diagnosed with transthyretin cardiac amyloidosis. *Aging Clin Exp Res.* 2023 Jun;35(6):1363-1367. doi: 10.1007/s40520-023-02419-6

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* 16, 163 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01812-6>

Ponti, L, Cappelli, F., Perfetto, F., Maver, P., Smorti, M. (2023) Caregiver's psychological wellbeing and quality of relationship with cardiac amyloidosis patients, *Psychology, Health & Medicine*, doi: 10.1080/13548506.2023.2280463

Ponti, L., Smorti, M., Pozza, F., Perfetto, F., Argirò, A., Zampieri, M., Mazzone, C., Gabriele, M., Di Mario, C., Olivetto, I. & Cappelli, F. (2023). Anxious/Depressive Symptoms alter the Subjective perception of Heart Failure Severity in ATTR-Cardiac Amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*

Smorti, M., Cappelli, F., Bergesio, F., Perfetto, F. (2012). Anxiety and depression among AL amyloidosis patients: the role of cardiac symptoms, *Amyloid*, 19(3):123-8. DOI: 10.3109/13506129.2012.687420

Smorti, M., Guarnieri, S., Bergesio, F., Perfetto, F., Cappelli, F. (2016) Anxiety and depression among light-chain cardiac amyloidosis patients: the role of life satisfaction, *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15 (4), 269-275. DOI : 10.1177/1474515114566737. (Q1 I.F. 1.876)

Smorti, M., Ponti, L., Soffio, F., Argirò, A., Perfetto, F., Zampieri, M., Mazzoni, C., Tomberli, A., Allinovi, M., Di Mario, C., Olivotto, I., & Cappelli, F. (2023). Prevalence of anxiety and depression symptoms in a sample of outpatients with ATTR cardiac amyloidosis. *Frontiers in Psychology: Health Psychology*. Doi: 10.3389/fpsyg.2022.1066224

Francesco Cappelli, Annamaria Del Franco, Giuseppe Vergaro, Carlotta Mazzoni, Alessia Argirò, Maurizio Pieroni, Elisa Giacomini, Serena Poli, Marco Allinovi, Iacopo Olivotto, Federica Pieroni, Cristina Scaletti, Michele Emdin, Federico Perfetto. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry, *International Journal of Cardiology*, Volume 382, 2023, Pages 87–90, ISSN 0167–5273, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.063>

Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056

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 Jul 1;102(13):1009–16. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091846; PMCID: PMC4941172

Shen C, Rolls ET, Cheng W, Kang J, Dong G, Xie C, Zhao XM, Sahakian BJ, Feng J. Associations of Social Isolation and Loneliness With Later Dementia. *Neurology*. 2022 Jul 11;99(2):e164–e175. doi: 10.1212/WNL.0000000000200583. PMID: 35676089

John T. Cacioppo, Catherine J. Norris, Jean Decety, George Monteleone, Howard Nusbaum; In the Eye of the Beholder: Individual Differences in Perceived Social Isolation Predict Regional Brain Activation to Social Stimuli. *J Cogn Neurosci* 2009; 21 (1): 83–92. doi: <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21007>



Questa pubblicazione è realizzata grazie
al contributo non condizionante di



