

**INDICAZIONI CLINICO ASSISTENZIALI E BUONE PRATICHE DEL PERCORSO
CLINICO NELLA DIAGNOSI, TERAPIA E MANAGEMENT DELLE CARDIOMIOPATIE**

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 22 del 10/10/2024



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

PERCORSO CLINICO NELLA DIAGNOSI, TERAPIA E *MANAGEMENT* DELLE CARDIOMIOPATIE

**Le indicazioni clinico assistenziali e le buone pratiche
dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico**

Autori:

**Maurizio Pieroni ^{1,2} Francesco Cappelli ^{1,2}, Giancarlo Todiere ³ Serafina Valente ^{4,5},
Michele Emdin, ^{3,5}, Iacopo Olivotto ^{1,2,6}**

- 1. Unit Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.**
- 2. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze.**
- 3. Dipartimento Cardio-Toracico, Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa, Massa.**
- 4. UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliero-universitaria Senese, Siena**
- 5. *Health Science Interdisciplinary Center*, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.**
- 6. UOC Cardiologia, Ospedale Pediatrico Meyer, IRCCS, Firenze.**

1. Introduzione

- 1.1 Premessa
- 1.2 Definizione di Cardiomiopatia
- 1.3 Epidemiologia delle Cardiomiopatie in Italia ed Europa
- 1.4 Struttura e guida alla lettura del documento
- 1.5 Linee guida, normativa e atti di riferimento

2. Aspetti infrastrutturali

- 2.1 Organizzazione di una Rete Regionale Cardiomiopatie
 - 2.1.1 Collegamento con Rete Regionale Malattie Rare
- 2.2 Centri di Riferimento Cardiomiopatie (CRCMP)
- 2.3 Centri della Rete Cardiomiopatie

3. Personale e competenze

- 3.1 Personale CRCMP
 - 3.1.1 TEAM Cardiomiopatie (TCMP) Composizione e Funzioni
 - 3.1.2 Altri specialisti di riferimento per il TCMP
 - 3.1.3 Personale con funzioni non assistenziali e per attività di Ricerca
 - 3.1.4 Volontari ed Associazione Pazienti
- 3.2 Personale Centri della Rete Cardiomiopatie

4. Dotazioni e tecnologie

- 4.1 Dotazioni e tecnologie del CRCMP
- 4.2 Dotazioni e tecnologie Centri Rete Cardiomiopatie

5. Modalità operative

- 5.1 Approccio diagnostico al paziente con sospetta cardiomiopatia
 - 5.1.1 Esami diagnostici di I, II, III livello
 - 5.1.2 Ruolo dei Centri di Rete e dei CRCMP
- 5.2 Percorsi diagnostici fenotipo-specifici
 - 5.2.1 Fenotipo ipertrofico
 - 5.2.1.1 Cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica
 - 5.2.1.2 Amiloidosi Cardiaca
 - 5.2.1.3 Malattie da accumulo miocardico
 - 5.2.2 Fenotipo dilatativo
 - 5.2.2.1 Cardiomiopatie dilatative familiari
 - 5.2.2.2 Cardiomiopatie infiammatorie
 - 5.2.3 Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
 - 5.2.4 Fenotipo restrittivo
- 5.3 Trattamento
 - 5.3.1 Terapie specifiche
 - 5.3.2 Terapia cardiologica convenzionale
 - 5.3.3 Terapie sperimentali
- 5.4 Follow-up e monitoraggio
- 5.5 Screening dei familiari
 - 5.5.1 Screening clinico-strumentale

5.5.2 Screening genetico

5.6 Gestione transizione età pediatrica – età adulta

6. Formazione

6.1 Obiettivi e operatori coinvolti

6.2 Piani di formazione

6.3 Divulgazione

7. Governance e monitoraggio

7.1 Governance

7.2 Monitoraggio e Indicatori di rete

1) Introduzione

1.1 Premessa

Negli ultimi anni si è assistito ad una rapida evoluzione delle conoscenze sulle cardiomiopatie. Il rapido sviluppo delle metodiche di imaging ha notevolmente facilitato l'approccio diagnostico a queste patologie modificandone di conseguenza anche l'epidemiologia. Analogamente la caratterizzazione genetica e la comprensione dei meccanismi molecolari operanti in molte cardiomiopatie ha permesso lo sviluppo di un numero crescente di terapie specifiche che vanno ad intervenire proprio sui meccanismi molecolari e/o sul difetto genetico stesso.

A testimonianza di questo rapido progresso scientifico, nel 2023 sono state pubblicate le prime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi e trattamento delle cardiomiopatie (1). Le attuali linee guida sono incentrate su un approccio sistematico alla diagnosi che parte dal fenotipo clinico per arrivare ad una diagnosi eziologica quanto più precisa possibile, spesso con la definizione del substrato genetico, e quindi ad un trattamento personalizzato.

1.2 Definizione di Cardiomiopatia

Le cardiomiopatie sono patologie del miocardio nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologie valvolari e cardiopatie congenite sufficienti a causare l'anomalia miocardica osservata. Sebbene la definizione di un fenotipo morfologico rappresenti ancora il punto di partenza dell'approccio diagnostico, elemento essenziale è divenuta la caratterizzazione del tessuto miocardico, con la identificazione in particolare di aree di fibrosi o di sostituzione e adiposa, attraverso la risonanza magnetica cardiaca (RMC) od altri esami di imaging avanzato. Questo permette di definire 5 fenotipi fondamentali: cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia del ventricolo sinistro non dilatato, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopatia restrittiva. Ciascuno di questi fenotipi principali riconosce molteplici eziologie sia acquisite sia geneticamente determinate. La diagnosi eziologica non è fine a se stessa, ma ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche, soprattutto in considerazione delle sempre più numerose terapie specifiche.

1.3 Epidemiologia delle Cardiomiopatie in Italia ed Europa

Una definizione epidemiologica delle cardiomiopatie è resa complessa da vari fattori quali la espressione fenotipica variabile nel corso della vita, la distribuzione geografica delle varianti genetiche (determinante una diversa prevalenza in diverse popolazioni, etnie, regioni e paesi), la complessità dei criteri diagnostici per alcune cardiomiopatie. Gli attuali dati epidemiologici per le principali cardiomiopatie stimano una prevalenza di circa 1:500 per la cardiomiopatia ipertrofica e fino ad 1:250 per la cardiomiopatia dilatativa in generale (2). Si tratta pertanto di un numero significativo di pazienti, spesso giovani, che richiedono un percorso diagnostico altamente specializzato ed un trattamento spesso comprendente farmaci innovativi prescrivibili da centri di riferimento regionali e nazionali.

1.4 Struttura e guida alla lettura del documento

Il presente percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale intende definire le procedure per la diagnosi, stratificazione del rischio e terapia del paziente con cardiomiopatia e le figure professionali coinvolte. In tale contesto viene proposta la organizzazione di una Rete Cardiomiopatie Regionale con Centri di Riferimento caratterizzati da determinate caratteristiche in termini assistenziali e di ricerca. Tali Centri devono fungere da strutture di riferimento clinico e

scientifico per le altre strutture sanitarie che hanno infrastrutture ed expertise per svolgere una prima parte del percorso diagnostico (3-5).

Nel contesto dei Centri di Riferimento vengono inoltre identificate le caratteristiche del “Team Cardiomiopatie” definendo i requisiti di tale Team e le figure, assistenziali e non, che devono farne parte.

1.5 Linee guida, normativa e atti di riferimento

- Linee Guida 2023 della Società Europea di Cardiologia sulla Diagnosi e Trattamento delle Cardiomiopatie (1).
- Linee Guida 2014 della Società Europea di Cardiologia sulla Diagnosi e Trattamento della Cardiomiopatia Ipertrofica (2).
- Linee Guida 2022 della Società Europea di Cardiologia sul Trattamento delle Aritmie ventricolari e prevenzione della Morte Improvvisa (6).
- Normativa Regionale Rete Toscana Malattie Rare
- PDTA Regione Toscana Amiloidosi Cardiaca (4).
- PDTA Regione Toscana Diagnosi Genetica Cardiomiopatie (3)
- PDTA Regione Toscana Scompenso Cardiaco

2. Aspetti infrastrutturali

2.1 Organizzazione di una Rete Regionale Cardiomiopatie

Le recenti Linee Guida Europee sulla diagnosi e trattamento delle Cardiomiopatie (1) raccomandano fortemente di adottare un approccio assistenziale condiviso tra specialisti in cardiomiopatie e centri di cardiologia pediatrica e generale per adulti. La presenza di Centri di Riferimento per le Cardiomiopatie (CRCMP) è essenziale per la gestione dei casi complessi che presentano difficoltà diagnostiche e/o terapeutiche e che richiedono competenze disponibili solo in centri ad alto volume, quale ad esempio le metodiche di imaging avanzato e la analisi genetica (3). I cardiologi generali per pazienti adulti e pediatrici possono tuttavia rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, gestione e follow-up dei pazienti con cardiomiopatia, soprattutto se a minor grado di complessità. La creazione di una rete regionale Toscana per le Cardiomiopatie è essenziale per garantire a tutti i cittadini le stesse opportunità di diagnosi e di accesso alle cure. Una rete regionale favorisce non solo i rapporti tra i CRCMP ed i centri periferici, ma anche la collaborazione clinica e scientifica tra i diversi CRCMP regionali e nazionali (4,5). È altresì essenziale che i CRCMP facciano parte di reti nazionali ed internazionali come lo European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) (7). Queste reti consentono ai medici e agli operatori sanitari di condividere le informazioni su queste patologie, a beneficio dei pazienti affetti da cardiomiopatia.

2.1.1 Collegamento con Rete Regionale Malattie Rare

Alcune Cardiomiopatie sono delle malattie rare o sono l'espressione cardiaca di malattie sistemiche rare. Per questi motivi, la Rete Regionale per le Cardiomiopatie deve operare in sinergia con la Rete Regionale e Nazionale per le malattie rare. Tale sinergia è essenziale per omogenizzare i percorsi cardiologici diagnostici e terapeutici dei pazienti affetti da malattie rare e per potenziare la collaborazione tra centri di riferimento non solo in ottica clinica, ma anche in termini di ricerca scientifica.

2.2 Centri di Riferimento per le Cardiomiopatie

I CRCMP sono rappresentati dalle strutture Universitarie ed Ospedaliere dotate delle risorse tecnologiche e professionali necessarie alla diagnosi e trattamento di tutte le cardiomiopatie, nonché allo svolgimento di attività di ricerca clinica e pre-clinica, sia spontanea che supportata dall'industria. L'attività di ricerca dei CRCMP si caratterizza per collaborazioni nell'ambito di reti nazionali ed internazionali come sopra riportato (1).

Nei punti successivi sono elencate le figure professionali e le dotazioni tecnologiche di cui deve essere dotato un CRCMP.

2.3 Centri della Rete Regionale Cardiomiopatie

I centri della rete Regionale Cardiomiopatie lavorano in sinergia con i CRCMP, offrendo al cittadino la possibilità di una prima valutazione diagnostica mirata, anche in centri distribuiti in modo più capillare nel territorio regionale e coordinati dai CRCMP. Tali centri devono offrire, in termini di tecnologia e personale, una prima valutazione clinica e la esecuzione degli esami strumentali e di laboratorio di I ed eventualmente di II livello (a seconda dei centri) che indirizzino il successivo iter diagnostico da completare presso i CRCMP.

3. Personale e competenze

3.1 Personale CRCMP

I CRCMP si caratterizzano per la presenza di un Team Cardiomiopatie (TCMP) che comprende diverse figure professionali che contribuiscono alla gestione del paziente e dei suoi familiari in modo completo ed integrato. Oltre al TCMP, la gestione di alcuni pazienti richiede l'approccio integrato e coordinato con altri specialisti cardiologi e non cardiologi (Figura 1).

Nei CRCMP l'attività clinica è necessariamente affiancata dalla attività di ricerca. Per questo altre figure con compiti assistenziali e non assistenziali si aggiungono al TMCMP per le attività di ricerca clinica e di base, profit e non-profit.

Nell'ambito della gestione a 360° del paziente con cardiomiopatia, risulta importante il contributo delle associazioni pazienti. Volontari delle associazioni contribuiscono a supportare il paziente da un punto di vista psicologico, attraverso la condivisione delle proprie esperienze, ma anche dal punto di vista pratico per questioni burocratiche, eventi educazionali e di condivisione (8).

3.1.1 TEAM Cardiomiopatie (TCMP) Composizione e Funzioni

- Cardiologi esperti in Cardiomiopatie
- Cardiologi pediatri
- Cardiologi esperti di Imaging Cardiovascolare
- Cardiologi esperti di scompenso cardiaco avanzato
- Genetista
- Psicologo
- Infermiere specializzato in Cardiomiopatie
- Infermiere specializzato in Ricerca clinica

3.1.2 Altri specialisti di riferimento per il TCMP

- Cardiologo interventista
- Elettrofisiologo/aritmologo
- Cardiochirurgo
- Cardiologo/Medico dello sport
- Patologo cardiovascolare
- Specialisti in altre discipline quali:
 - Nefrologia
 - Neurologia
 - Medicina Interna
 - Angiologia/Chirurgia Vascolare
 - Esperti in Malattie Metaboliche
 - Nutrizionista
 - Fisioterapista

3.1.3 Personale con funzioni non assistenziali e per attività di Ricerca

- Biologi
- Biostatistici
- Bioinformatici
- Coordinatore ricerca clinica profit e no-profit
- Infermieri dedicati a ricerca clinica

3.1.4 Volontari ed Associazione Pazienti

- Associazioni pazienti cardiomiopatie
- Associazioni malattie rare
- Associazioni pazienti sottoposti a trapianto cardiaco
- Associazioni pazienti cardiopatie congenite

3.2 Personale Centri della Rete Cardiomiopatie

I Centri della Rete Cardiomiopatie si caratterizzano per la presenza di uno o più medici con esperienza nella diagnosi e cura delle cardiomiopatie, possibilmente formati presso i CRCMP.

La presenza di questi medici garantisce la valutazione di I e II livello, anche attraverso ambulatori dedicati alle Cardiomiopatie, lavorando in stretta collaborazione con i CRCMP, ai quali devono poi far riferimento per la esecuzione di esami diagnostici più complessi, per la prescrizione di trattamenti specifici e sperimentali, per la gestione di casi complessi dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

La casistica delle diverse forme di cardiomiopatia può essere variabile nei centri della rete a seconda della esperienza formativa dei medici che vi lavorano.

4. Dotazioni e tecnologie

4.1 Dotazioni e tecnologie del CRCMP

Il CRCMP deve essere dotato di tutte le strutture cliniche e di tutte le apparecchiature finalizzate alla diagnostica avanzata e necessarie per offrire un trattamento farmacologico e non-farmacologico all'avanguardia, compresi i trattamenti sperimentali.

Il CRCMP deve offrire tutte le metodiche di imaging cardiovascolare avanzato necessarie alla diagnosi e monitoraggio delle diverse CMP ed in particolare:

- Ecocardiografia di II livello
- RMC con caratterizzazione tissutale (T1-T2 mapping)
- Medicina nucleare:
 - Scintigrafia perfusionale
 - Scintigrafia con tracciante osseo
 - ¹⁸F-FDG-PET
 - MIBG

Il CRCMP deve inoltre avere all'interno della propria struttura Ospedaliera:

- Laboratori di emodinamica in grado di eseguire procedure diagnostiche ed interventistiche di livello avanzato (interventistica coronarica e valvolare, biopsia endomiocardica, ed elettrofisiologia)
- Laboratori di elettrofisiologia in grado di eseguire procedure diagnostiche ed interventistiche di livello avanzato (studio elettrofisiologico e mappaggio elettroanatomico; ablazione transcateretere di fibrillazione atriale; ablazione di aritmie ventricolari, elettrostimolazione convenzionale e di II generazione).
- Unità Operativa di Cardiochirurgia con esperienza nel trattamento chirurgico delle CMP (miectomia, riparazione e sostituzione valvolare, trattamento delle patologie endocardiche e pericardiche);
- Un servizio di genetica medica dedicato alla genetica cardiovascolare.
- Un laboratorio di patologia cardiovascolare con esperienza nella patologia cardiovascolare.
- Centro di ricerca per le Cardiomiopatie

- Gestione registri di malattia
- Gestione trial clinici
- Gestione sperimentazioni autonome
- Laboratori e centri di ricerca non afferenti direttamente alla Cardiologia che contribuiscano a sviluppare l'esecuzione di attività di ricerca nell'ambito delle CMP (Cardioimmunologia, Reumatologia, Patologia cellulare, elettrofisiologia cellulare, etc...).

4.2 Dotazioni e tecnologie Centri Rete Cardiomiopatie

I centri della rete devono possedere le dotazioni tecnologiche per eseguire esami di I ed eventualmente II livello, necessari per un primo inquadramento diagnostico del paziente con sospetta cardiomiopatia. I centri della rete si caratterizzano per la presenza di un ambulatorio dedicato alle cardiomiopatie, dotato di ecocardiografia avanzata. Alcuni centri della rete, in presenza di personale esperto, possono eseguire anche alcuni esami di II livello quali RMC ed esami di medicina nucleare.

5. Modalità operative

5.1 Approccio diagnostico al paziente con sospetta cardiomiopatia

Una diagnosi precoce di cardiomiopatia può permettere un trattamento specifico più precoce che possa prevenire la progressione e le complicanze cliniche maggiori.

Nel paziente con cardiomiopatia l'iter diagnostico può iniziare con diverse modalità:

- Comparsa di sintomi cardiologici
- Riscontro incidentale di anomalie strumentali (ECG, ecocardiogramma, esami di laboratorio)
- Nell'ambito di una valutazione cardiologica nel contesto di una malattia sistemica
- Nell'ambito di uno screening familiare per presenza di CMP in un familiare di primo grado.

Sintomi riferibili a scompenso cardiaco o aritmie sono la presentazione clinica più frequente nel paziente affetto da cardiomiopatia, assieme al riscontro occasionale di alterazioni elettrocardiografiche nel contesto di valutazioni cardiologiche eseguite per motivi lavorativi, medico-sportivi o prevenzione cardiovascolare.

Partendo dallo scenario clinico, gli step successivi sono mirati a evidenziare le caratteristiche morfo-funzionali della cardiomiopatia e quindi a definirne il fenotipo. (Figure 2 e 3).

L'inquadramento diagnostico del paziente con sospetta Cardiomiopatia deve essere articolato nei seguenti passaggi:

- 1) Anamnesi personale e familiare (albero genealogico), valutazione clinica
- 2) Esami di I livello: ECG, Ecocardiogramma, esami di laboratorio, ECG dinamico secondo Holter.
- 3) Esami di II livello: Ecocardiografia avanzata, RMC con caratterizzazione tissutale, test enzimatici, esami di medicina Nucleare (PET, Scintigrafia con difosfonati).
- 3) Esami di III livello: analisi genetica, biopsia endomiocardica o di altri tessuti (muscolo scheletrico, grasso periombelicale, renale, altri tessuti).

5.1.1 Esami diagnostici di I, II e III livello

Gli esami di I livello sono finalizzati a definire il fenotipo morfologico (il tipo di cardiomiopatia) e quindi a definire in modo più preciso il sospetto clinico iniziale. Tali esami possono essere eseguiti in qualunque struttura cardiologica, preferibilmente in centri della rete regionale CMP. In base all'esito degli esami di I livello ed al sospetto clinico-strumentale, vengono definiti i successivi accertamenti (esami di II livello) necessari a definire la diagnosi

Gli esami di II livello possono essere eseguiti presso i Centri della Rete CMP, solo se presente un'expertise sufficiente ad eseguire tali esami in pazienti con sospetta CMP. In particolare, la RMC, come indicato dalle Linee Guida, rappresenta un momento centrale del percorso diagnostico, in quanto fornisce una caratterizzazione tissutale che in molti casi indirizza il tipo ed il timing di altri eventuali esami di II livello e degli esami di III livello (1,9-12) (Figura 4). Per tale motivo questo esame dovrebbe essere eseguito preferenzialmente presso laboratori dei CRCMP, previa discussione del caso clinico tra cardiologo e radiologo, in modo da evitare refertazioni avulse dal contesto clinico. Alternativamente possono essere attivati dei percorsi di consultazione telematica con i CRCMP.

Ulteriori indagini di II livello come SPECT con difosfonati o PET con traccianti per l'amiloide dovrebbero essere eseguite presso i CRCMP, in pazienti selezionati su criteri clinici.

Gli esami di III livello vengono in genere eseguiti per confermare o meglio caratterizzare la diagnosi eseguita con gli esami di II livello, oppure quando tali esami non hanno portato ad una conclusione diagnostica definitiva. La analisi genetica negli ultimi anni ha acquisito una valenza non solo diagnostica ma anche prognostica e terapeutica (1,13). Vi sono delle varianti genetiche associate ad una evoluzione clinica più sfavorevole che richiedono un trattamento più aggressivo ed un follow-up più stretto (1,10). Analogamente, vi sono alcune terapie che possono essere prescritte solo in presenza di una diagnosi genetica o di una specifica variante genetica (Es. Terapia chaperonica nella M. di Fabry) (14). Questa rilevanza verrà verosimilmente ulteriormente accentuata dall'avvento delle terapie geniche. Pertanto, la analisi genetica, come indicato nel "Percorso clinico per la diagnosi genetica della Cardiomiopatia" della Regione Toscana, deve essere eseguita presso centri di riferimento con esperienza in Cardiogenetica (3). In tali centri dedicati allo studio genetico delle cardiomiopatie la stretta collaborazione tra vari specialisti, in particolare il cardiologo, il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, garantiscono la corretta esecuzione, interpretazione e comunicazione al paziente del test. È molto importante che vengano rispettate le indicazioni all'esecuzione del test e che il test sia eseguito correttamente. Di particolare importanza è la esecuzione di una consulenza genetica pre-test e post-test, per fornire al paziente gli strumenti per comprendere la utilità del test ed il significato del risultato del test stesso. Ne consegue che una corretta valutazione genetica del paziente con cardiomiopatie possa essere eseguita in centri di riferimento con esperienza in tale tipo di attività. È auspicabile che tali centri vengano ufficialmente accreditati a livello regionale per certificarne la qualità ed autorevolezza diagnostica.

Analogamente la biopsia endomiocardica deve essere eseguita presso quei centri che dispongano di un servizio di patologia con esperienza nella diagnosi istologica di malattie del miocardio. Pertanto, tale indagine diagnostica dovrebbe essere preferenzialmente eseguita direttamente presso i CRCMP (15).

5.1.2 Ruolo dei Centri di Rete e dei Centri di Riferimento

Come anticipato, il ruolo dei centri di rete è quello di intercettare il paziente con sospetta cardiomiopatia e di avviare l'iter diagnostico specifico, con esecuzione di esami di I ed in casi specifici di II livello. Avviato il percorso diagnostico, il paziente viene riferito ai CRCMP per il completamento diagnostico mediante esami di II e III livello e per la impostazione terapeutica. Il riferimento dei pazienti ai CRCMP è funzionale anche alla attività di ricerca clinica per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico. Questo approccio permette a tutti i pazienti, qualunque sia la loro provenienza, di avere le medesime opportunità diagnostiche e terapeutiche, compreso l'accesso a cure sperimentali.

5.2 Percorsi diagnostici fenotipo-specifici

5.2.1 Cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico

Le cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico vengono in genere identificate per il riscontro di ispessimento delle pareti cardiache all'esame ecocardiografico eseguito per la presenza di sintomi specifici o per il riscontro di anomalie elettrocardiografiche. Le principali cause di una cardiomiopia con fenotipo ipertrofico sono rappresentate dalla cardiomiopia ipertrofica sarcomerica (CMI), dalla amiloidosi cardiaca e dalle malattie da accumulo miocardico (malattia di Anderson-Fabry, malattia di Danon, glicogenosi cardiache e malattia di Pompe) (1,2,16-18).

L'età del paziente con fenotipo ipertrofico è un elemento centrale del percorso diagnostico, poiché alcune cardiomiopatie si manifestano in genere in età pediatrica (malattie da accumulo), mentre altre si sviluppano quasi esclusivamente in età avanzata (amiloidosi cardiaca). Analogamente la storia familiare è importante per comprendere la eventuale modalità di trasmissione della cardiomiopia nella famiglia, autosomica dominante per alcune patologie, autosomica recessiva, X-linked o matrilineare per altre. Anche l'esame obiettivo e le caratteristiche dell'ECG possono rivelare indizi importanti che assieme al quadro ecocardiografico permettono di definire un primo sospetto diagnostico ed orientare i successivi accertamenti diagnostici (1,14,16-18).

La RMC attraverso la caratterizzazione tissutale con mezzo di contrasto ed i software di T1 e T2 mapping offre informazioni spesso decisive per la diagnosi, mentre l'analisi genetica è determinante per porre diagnosi di certezza in alcune patologie più rare. L'esecuzione della biopsia endomiocardica è riservata ai casi nei quali la diagnosi resti incerta nonostante i test di imaging ed eventualmente l'analisi genetica.

5.2.1.1 Cardiomiopia ipertrofica sarcomerica

Nel paziente adulto, la CMI è definita dal riscontro di uno spessore parietale ≥ 15 mm in uno o più segmenti miocardici del ventricolo sinistro non imputabile esclusivamente alle alterate condizioni di carico. In caso di un ispessimento parietale di minore entità (13-14 mm) devono essere valutate altre caratteristiche quali l'anamnesi familiare, i risultati del test genetico e le alterazioni ECG.

La cardiomiopia ipertrofica causata da alterazioni del sarcomero geneticamente determinate è la più comune cardiomiopia in età (1:500), ma può insorgere anche in età pediatrica. Sebbene non esistano segni patognomonic di CMI, alcune caratteristiche ecocardiografiche, quali la ipertrofia asimmetrica, la presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed alterazioni a carico dell'apparato valvolare e sottovalvolare mitralico, possono suggerire la diagnosi di CMI. Nel sospetto clinico-strumentale di CMI, l'iter diagnostico convenzionale prevede la esecuzione di RMC per escludere le altre fenocopie e per definire la presenza di fibrosi miocardica a fini diagnostici e prognostici. L'esame genetico nella CMI è importante per definire ulteriormente la diagnosi ed escludere genocopie, con rilievo di varianti genetiche patogenetiche nel 50-60% dei pazienti.

Nella valutazione del paziente con cardiomiopia ipertrofica sarcomerica è fondamentale la valutazione della presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, a riposo o sotto sforzo, e la valutazione dell'apparato mitralico che contribuisce a determinare l'ostruzione stessa. La presenza di ostruzione modifica in modo significativo l'approccio terapeutico (Figura 5). Infatti, il trattamento dei pazienti con ostruzione, prima limitato all'uso di beta-bloccanti e disopiramide o al ricorso alla cardiocirurgia (miectomia settale e plastica mitralica), è oggi stato rivoluzionato dalla introduzione dei farmaci inibitori della miosina che oltre a fornire un notevole beneficio clinico, potrebbero risultare dei veri "modificatori della patologia" cambiandone la evolutività e la prognosi, magari prevenendone lo sviluppo se utilizzati in età pediatrica (19-21).

I pazienti con CMI, dopo un primo riscontro diagnostico presso i centri della rete regionale cardiomiopatie, dovrebbero essere riferiti ai CRCMP per una caratterizzazione diagnostica più approfondita, per la impostazione del trattamento ed il follow-up del paziente ed i familiari.

Anche la stratificazione prognostica e la definizione del rischio di morte improvvisa, con possibile indicazione ad impianto di defibrillatore, dovrebbero essere appannaggio dei CRCMP, date le

implicazioni e l'impatto sulla vita del paziente. Analogamente il trattamento chirurgico dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro deve essere eseguita in centri con esperienza in questo tipo di intervento nell'ambito dei CRCMP.

5.2.1.2 Amiloidosi Cardiaca

La amiloidosi cardiaca è una causa importante di fenotipo ipertrofico e restrittivo, soprattutto nel paziente adulto-anziano. I due tipi principali di amiloidosi cardiaca sono causati dall'accumulo intramiocardico extracellulare di sostanza amiloide composta da catene leggere delle immunoglobuline (Amiloidosi AL) o da transtiretina wild-type o mutata (Amiloidosi ATTR).

In passato la diagnosi di amiloidosi cardiaca era prettamente istologica, con necessità di eseguire biopsia endomiocardica. Studi recenti hanno dimostrato che un approccio basato sulla esecuzione di scintigrafia con traccianti ossei ed immunofissazione siero urine, permette una diagnosi non invasiva di amiloidosi ATTR in un numero elevato di casi (22).

Il sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca deve nascere in presenza di un fenotipo ipertrofico e/o restrittivo, in un paziente adulto od anziano, associato ad alcune altre caratteristiche clinico-strumentali, quali la presenza di scompenso cardiaco a frazione preservata, voltaggi ridotti o normali all'ECG discrepanti rispetto alla ipertrofia parietale rilevata, disturbi di conduzione richiedenti impianto di pacemaker, pattern diastolico restrittivo o concomitante stenosi aortica, presenza di versamento pericardico, iper-rifrangenza del miocardio, patologia del tunnel carpale o dei tendini del bicipite omerale, stenosi del canale vertebrale. Anche il rilievo di valori elevati di NT-proBNP e valori persistentemente anomali di troponina devono suggerire una possibile diagnosi di amiloidosi cardiaca in un paziente con fenotipo ipertrofico o restrittivo. (Figura 6).

In presenza di sospetto clinico i primi esami da eseguire sono la scintigrafia con tracciante osseo e la ricerca di componente monoclonale mediante immunofissazione del siero e delle urine e dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda nel siero. In base all'esito di questi esami è possibile raggiungere la diagnosi di amiloidosi cardiaca TTR senza necessità di biopsia endomiocardica (Figura 7). La biopsia endomiocardica è essenziale nei casi incerti e deve comprendere la analisi del frammento miocardico mediante Rosso Congo, immunoistochimica e tecniche di spettrometria di massa o microscopia elettronica per tipizzare la sostanza presente nelle fibrille costituenti la sostanza amiloide. In presenza di componente monoclonale la diagnosi di certezza di amiloidosi AL necessita sempre di conferma istologica su un tessuto bersaglio (grasso periombelicale, mucosa rettale o gengivale, miocardio, rene) e di biopsia osteomidollare per caratterizzare la patologia ematologica sottostante. La analisi genetica è fondamentale nella amiloidosi ATTR per identificare le forme eredo-familiari e per porre diagnosi precoce nei familiari più giovani al fine di adottare strategie di monitoraggio clinico-strumentale e terapeutiche personalizzate (23). La RMC, pur non essendo centrale nell'approccio al paziente con amiloidosi cardiaca, può essere importante nel confermare il sospetto diagnostico e per identificare forme più rare di amiloidosi cardiaca (non AL né ATTR). La caratterizzazione tissutale del miocardio con T1 mapping permette di distinguere la amiloidosi cardiaca dalla CMI e dalle forme da accumulo intramiocardico. Nel paziente con sospetta amiloidosi cardiaca, l'iter diagnostico con metodiche di imaging ed esami di laboratorio secondo l'algoritmo proposto, può essere eseguito in centri della rete regionale cardiomiopatie, ma la caratterizzazione diagnostica e soprattutto la valutazione per la prescrizione di terapie specifiche o sperimentali nell'ambito di trial clinici, deve essere eseguita presso i CRCMP.

5.2.1.3 Malattie da accumulo miocardico

Le cardiomiopatie associate a malattie da accumulo miocardico intracellulare sono in genere parte di un quadro sindromico che colpisce altri organi in modo più o meno grave rispetto al cuore.

Le principali cardiomiopatie da accumulo comprendono la malattia di Fabry, la malattia di Danon, la malattia di Pompe, le RASopatie, la cardiomiopatia PRKAG2 ed altre forme lisosomiali e mitocondriali, più rare ed in genere sindromiche ad esordio pediatrico (16-17).

Queste patologie sono in genere causate da alterazioni del metabolismo cellulare cardiaco che determina accumulo intracellulare di sostanze non metabolizzate, determinando alterazione delle funzioni meccaniche, elettriche e metaboliche delle cellule miocardiche. La diagnosi è in genere sospettata in base al quadro clinico-strumentale ed è confermata da test biochimici mirati a valutare la attività di alcuni enzimi e dalla analisi genetica. La RMC riveste un ruolo centrale sia nella fase diagnostica, attraverso la caratterizzazione del tessuto miocardico, ma anche nel follow-up e nella valutazione della efficacia terapeutica. Per alcune di queste patologie esistono oggi terapie specifiche, la cui efficacia è maggiore se instaurate precocemente, rendendo quindi importante la diagnosi precoce (16). Per questo motivo, In Toscana, alcune di queste patologie sono state inserite tra le patologie sottoposte a screening neonatale, per eseguire una diagnosi precocissima e favorire un trattamento precoce. Queste malattie sono annoverate tra le malattie rare, motivo per cui questi pazienti sono spesso gestiti e seguiti presso i CRCMP e presso i centri di riferimento regionali per la patologia nell'ambito della Rete Toscana Malattie Rare. Tali centri sono anche i centri prescrittori delle terapie specifiche, con piano terapeutico regionale.

Come detto, alcune di queste patologie hanno un esordio pediatrico e richiedono un approccio combinato tra il cardiologo pediatra ed il cardiologo esperto in cardiomiopatie e/o in malattie metaboliche. La transizione tra l'età pediatrica e l'età adulta deve essere garantita la continuità assistenziale, come indicato più avanti.

5.2.2 Fenotipo dilatativo

Il fenotipo dilatativo è caratterizzato da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro non imputabile esclusivamente ad alterate condizioni di carico o alla presenza di coronaropatia. Le cause del fenotipo dilatativo sono molteplici e richiedono una valutazione accurata secondo l'approccio indicato al punto 5.1 ed in Figure 2-3.

La valutazione clinica e familiare, le alterazioni dell'ECG e dell'ecocardiogramma possono indirizzare il sospetto diagnostico. La RMC è essenziale per la caratterizzazione tissutale, sia in termini di edema (cardiomiopatie infiammatorie, sarcoidosi) sia in termini di fibrosi. La localizzazione ed estensione della cicatrice possono ulteriormente indirizzare il sospetto diagnostico. Nel sospetto di patologia infiammatoria, lo studio RMC può essere integrato da metodiche di medicina nucleare quali la FDG-PET. La biopsia endomiocardica può essere indicata quando la storia clinica e gli esami non invasivi indicano una possibile eziologia infiammatoria, per confermare e specificare ulteriormente la diagnosi. L'esame genetico è molto importante per le potenziali ricadute terapeutiche e prognostiche. È stato dimostrato che varianti patogenetiche a carico di alcuni geni (LMN, FLNC, DES, PLN) sono associate ad una prognosi peggiore, soprattutto in termini di rischio di morte improvvisa o rapida evoluzione verso lo scompenso cardiaco terminale. Per tale motivo, la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, soprattutto in caso di forme familiari, deve essere completata dall'esame genetico, a fine di definire trattamento, prognosi e gestione dei familiari di I grado. La diagnostica iniziale del paziente con fenotipo dilatativo può essere eseguita presso i centri della rete, ma il completamento diagnostico mediante esami di III livello deve essere eseguito presso i CRCMP.

Nelle recenti linee guida, è stato introdotto un nuovo fenotipo "cardiomiopatia con ventricolo sinistro non dilatato" che comprende quei pazienti con evidenza alla RMC di cicatrice fibrotica non-ischemica in presenza di un ventricolo sinistro non dilatato. Questo fenotipo, a cavallo tra il fenotipo dilatato ed aritmico, prevede una gestione analoga al paziente con fenotipo dilatato (10).

La stratificazione prognostica e la definizione del rischio aritmico, con possibile indicazione ad impianto di defibrillatore, dovrebbero essere eseguite presso i CRCMP, considerato il ruolo della RMC e del test genetico nel definire il rischio di morte improvvisa.

5.2.3 Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è caratterizzata strutturalmente da progressiva atrofia miocardica con sostituzione fibro-adiposa del miocardio del ventricolo destro. Può esservi coinvolgimento del ventricolo sinistro. La patologia è causata da alterazioni nelle giunzioni intercellulari (desmosoma) determinate da varianti patogenetiche a carico di geni desmosomiali quali placofilina-2 (PKP2), desmoplachina (DSP), desmogleina-2 (DSG2), desmocollina-2 (DSC2) e placoglobina (JUP). Varianti patogenetiche sono riscontrate in circa il 60% dei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Il sospetto diagnostico nasce in genere in soggetti adolescenti e giovani adulti con aritmie ventricolari ad origine dal ventricolo destro, sincope o arresto cardiaco rianimato. L'iter diagnostico segue quanto illustrato al punto 5.1, ma sebbene la diagnosi si basi su dei criteri multiparametrici, un ruolo centrale è giocato dalla RMC che permette di valutare con maggior definizione dimensioni, funzione e struttura miocardica del ventricolo destro. La analisi genetica è parte integrante dei criteri diagnostici e deve essere sempre eseguita. In alcune situazioni, soprattutto in presenza di casi sporadici, può essere necessario eseguire una biopsia endomiocardica per escludere la presenza di miocardite e sarcoidosi. Data la complessa gestione diagnostica e clinica di questi pazienti, con frequente necessità di indagini di III livello, questi pazienti in presenza di sospetto diagnostico presso i centri di rete devono essere riferiti ai CRCMP per la conferma diagnostica e gestione terapeutica.

5.2.4 Fenotipo restrittivo

Le cardiomiopatie a fenotipo restrittivo possono spesso avere anche un fenotipo ipertrofico, come ad esempio la amiloidosi cardiaca o le forme da accumulo lisosomiale, ma anche un fenotipo dilatativo come nel caso della emocromatosi. Per tale motivo la diagnosi di cardiomiopatia restrittiva deve essere sospettata anche in soggetti con storia familiare di forme ipertrofiche o dilatative. Le forme geneticamente determinate sono in genere causate da varianti patogenetiche a carico di geni sarcomerici o citoscheletrici, ma un fenotipo restrittivo può essere presente anche in forme metaboliche. La diagnosi si basa sul riscontro di scompenso in presenza di funzione sistolica conservata con grave disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. La RMC consente di differenziare le forme restrittive dalla pericardite costrittiva, fornisce informazioni sulla presenza e l'estensione della fibrosi miocardica e contribuisce a distinguere le malattie metaboliche da quelle infiammatorie. La biopsia endomiocardica può essere cruciale in caso di cardio-desminopatie restrittive, sovraccarico miocardico di ferro sia intramiocitario nell'emocromatosi che mitocondriale nella cardiomiopatia da atassia di Friedreich, e malattie da accumulo lisosomiale. La fenotipizzazione profonda nei probandi deve valutare in particolare le possibili manifestazioni extracardiache nelle malattie sindromiche e nelle forme associate a disturbi neuromuscolari.

La diagnosi della maggior parte di queste forme restrittive è spesso complessa e richiede indagini avanzate spesso invasive, eseguibili presso i CRCMP. Le forme restrittive hanno spesso una prognosi infausta a breve termine e, ad esclusione della amiloidosi cardiaca e delle forme lisosomiali, non esistono al momento terapie specifiche per le altre forme geneticamente determinate.

5.3 Trattamento

Il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia è significativamente cambiato negli ultimi anni. Se in passato la terapia era limitata al contenimento dei sintomi ed alla prevenzione di eventi clinici

maggiori, in particolare la morte improvvisa, negli ultimi anni sono state introdotte nella pratica clinica terapie specifiche che vanno ad interferire con i processi fisiopatologici alla base dello sviluppo della cardiomiopatia alterandone quindi la storia naturale e l'impatto clinico.

Questo cambiamento nelle opportunità terapeutiche disponibili rende ancora più importante la diagnosi differenziale tempestiva e quindi la esistenza di centri di riferimento dedicati alla diagnosi e cura di questi pazienti.

5.3.1 Terapie specifiche

Un numero crescente di farmaci specifici, che vanno ad arrestare o mitigare i meccanismi patogenetici delle diverse cardiomiopatie, è stato reso disponibile negli ultimi anni rivoluzionando la cura di questi pazienti. Queste terapie innovative agiscono a livello molecolare ed a livello di trascrizione genica. Attualmente esistono terapie specifiche per la cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica (inibitori della miosina) per la amiloidosi cardiaca TTR (stabilizzatori della transtiretina, oligonucleotidi antisense e small interfering RNAs), per alcune malattie da accumulo (terapia enzimatica sostitutiva e molecole chaperoniche) (19-23). In un futuro prossimo, la terapia genica potrà correggere in modo sostanziale molte delle cardiomiopatie geneticamente determinate (24).

La gestione di queste terapie innovative e spesso costose deve essere centralizzata, almeno inizialmente, presso i CRCMP in grado di eseguire un follow-up più accurato del paziente e fornire dati di real-world sulla efficacia dei nuovi farmaci.

5.3.2 Terapia cardiologica convenzionale

La terapia cardiologica convenzionale, farmacologica e non, si associa alle terapie specifiche nel trattamento delle cardiomiopatie e della prevenzione delle complicanze maggiori. La terapia dello scompenso cardiaco segue le linee guida generali, con alcune indicazioni specifiche a seconda della patologia sottostante. Analogamente le indicazioni al trattamento di anomalie valvolari o coronariche eventualmente sovrapposti, così come le indicazioni ad impianto di pacemaker, devono seguire in larga misura le linee guida e raccomandazioni generali.

L'esecuzione di procedure interventistiche e chirurgiche dovrebbe sempre avvenire nel contesto dei CRCMP, dopo valutazione collegiale nell'ambito del TMCMP.

La prevenzione della morte improvvisa si basa su criteri diversi rispetto ai pazienti con altri tipi di cardiopatia (ischemica, valvolare) e deve essere gestita dai CRCMP (vedi oltre).

5.3.3 Terapie sperimentali

Il panorama terapeutico nel campo delle cardiomiopatie è in rapida e costante evoluzione, con la sperimentazione di numerose piattaforme terapeutiche, compresa in un futuro prossimo anche la terapia genica. I pazienti con cardiomiopatia devono quindi poter accedere alle terapie sperimentali, soprattutto se affetti da forme per cui non esiste ancora un trattamento.

La partecipazione a sperimentazioni e trial clinici è in genere appannaggio dei CRCMP. I CRCMP devono estendere ai centri della rete che abbiano in follow-up pazienti con cardiomiopatia, la possibilità di riferire i pazienti idonei per la sperimentazione, condividendo con essi i criteri di inclusione ed esclusione delle sperimentazioni.

5.3.4 Stratificazione del rischio aritmico

La stratificazione del rischio aritmico è parte integrante del trattamento del paziente con cardiomiopatia. Per la maggior parte delle cardiomiopatie, tale stratificazione è sempre più basata su esami di III livello quali la RMC e la analisi genetica. Per tale motivo la stratificazione del rischio aritmico e le conseguenti azioni terapeutiche dovrebbero essere eseguite presso i CRCMP, al fine di garantire ai pazienti un trattamento ottimale ed al fine di ottimizzare le risorse regionali.

5.4 Follow-up e monitoraggio

Il follow-up clinico-strumentale del paziente con cardiomiopatia si basa su un approccio personalizzato, in base al tipo di cardiomiopatia ed alle caratteristiche cliniche del paziente. Parte del follow-up e del monitoraggio può avvenire presso i centri di rete, in coordinamento con i CRCMP. Ai CRCMP compete necessariamente il monitoraggio e follow-up dei pazienti più complessi e dei pazienti affetti da cardiomiopatie rare e/o sindromiche che necessitano di un team multispecialistico e di tecnologia di livello superiore. Il follow-up deve inoltre essere necessariamente demandato ai CRCMP nel caso di terapie sperimentali, arruolamento in trial clinici e se richiesto dal paziente. Il monitoraggio deve avvenire con le modalità indicate dalle linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali per le diverse cardiomiopatie ed in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

5.5 Screening dei familiari

Lo screening familiare è parte integrante della gestione del paziente con cardiomiopatia e strumento essenziale per la diagnosi precoce nei pazienti più giovani.

5.5.1 Screening clinico-strumentale

Lo screening clinico-strumentale con esami di I ed eventualmente II livello deve essere eseguito in tutti i familiari di I grado dei pazienti con forme familiari. La valutazione iniziale può essere eseguita presso i centri della rete o presso i CRCMP. In caso di anomalie, il successivo iter diagnostico deve essere definito presso i CRCMP.

5.5.2 Screening genetico

Lo screening genetico deve essere offerto a tutti i familiari di I grado di pazienti portatori di una variante patogenetica. Il riscontro della variante patogenetica nei familiari può avere diverse implicazioni, a seconda della patologia e del gene in questione. In presenza di alcune varianti patogenetiche in particolari geni associati a rischio elevato di morte improvvisa, determinanti controindicazione ad attività sportiva, può essere considerato lo screening genetico in età pediatrica. Date le implicazioni di tipo clinico e psicologico associate allo screening genetico, tale procedura deve essere sempre eseguita presso i CRCMP dotati di una struttura di genetica medica dedicata allo studio delle cardiomiopatie (1,3).

5.6 Gestione transizione età pediatrica - età adulta

Un aspetto particolarmente importante dell'approccio multidisciplinare all'assistenza del paziente con cardiomiopatia è costituito dalla necessità di un'adeguata transizione delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti. Il passaggio all'età adulta, compreso il trasferimento delle cure ai servizi dedicati alle cardiomiopatie degli adulti, può rivelarsi complesso tanto per il bambino quanto per i genitori. Le linee guida ESC raccomandano che in tutti gli adolescenti con cardiomiopatia sia preparata e garantita una adeguata transizione delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti, compresa una consultazione congiunta, tenendo conto dei desideri del bambino e del livello di comprensione e autonomia nelle varie fasi della vita (1).

I CRCMP devono poter offrire tale transizione nell'ambito della stessa struttura Ospedaliera o mediante una partnership regolamentata che garantisca il mantenimento della qualità delle cure.

6. Formazione

6.1 Obiettivi e operatori coinvolti

Il corretto funzionamento di una rete regionale per la diagnosi e cura delle cardiomiopatie si basa su una efficace integrazione/collaborazione tra i diversi centri e tra le diverse professionalità e discipline coinvolte. Risulta pertanto fondamentale una adeguata formazione dei professionisti coinvolti, operanti in contesti clinici e organizzativi diversi. In particolare, la formazione del personale operante nei centri di rete è presupposto fondamentale per ridurre i tempi di riferimento dei pazienti al CRCMP e quindi per una corretta diagnosi e cura del paziente.

6.2 Piani di formazione

Il personale dei CRCMP è responsabile della formazione dei colleghi che operano nei centri di rete. Tale formazione può avvenire secondo diverse modalità: periodo di formazione presso i CRCMP, incontri periodici tra il personale CRCMP ed il personale dei centri di rete, seminari, congressi multidisciplinari. La formazione avviene anche attraverso la condivisione e discussione di casi clinici anche attraverso l'utilizzo di mezzi telematici istituzionali che permettano di condividere in modo sicuro referti ed immagini di esami diagnostici.

6.3 Divulgazione

Le cardiomiopatie sono patologie spesso geneticamente determinate e quindi familiari. Alcune di queste patologie possono decorrere modo asintomatico. Una maggior consapevolezza di queste malattie nella popolazione generale può migliorare la diagnosi precoce e prevenire eventi cardiovascolari maggiori in pazienti spesso giovani.

Ai CRCMP, in collaborazione con le istituzioni Regionali e con le Associazioni pazienti, spetta il compito di divulgare le conoscenze su queste malattie e le possibilità terapeutiche, nonché la presenza di centri di riferimento regionali per la diagnosi e cura. La divulgazione può avvenire anche attraverso le piattaforme social od iniziative pubbliche, possibilmente con testimonial giovani che favoriscano la campagna di sensibilizzazione.

7. Governance e monitoraggio

7.1 Governance

Il contesto organizzativo regionale in cui va ad inserirsi la governance della rete per le cardiomiopatie, fa riferimento a quanto già definito per altre reti cardiologiche tempo-sensibili (emergenze cardiologiche, shock cardiogeno).

Il processo di implementazione della governance è quindi mirato a:

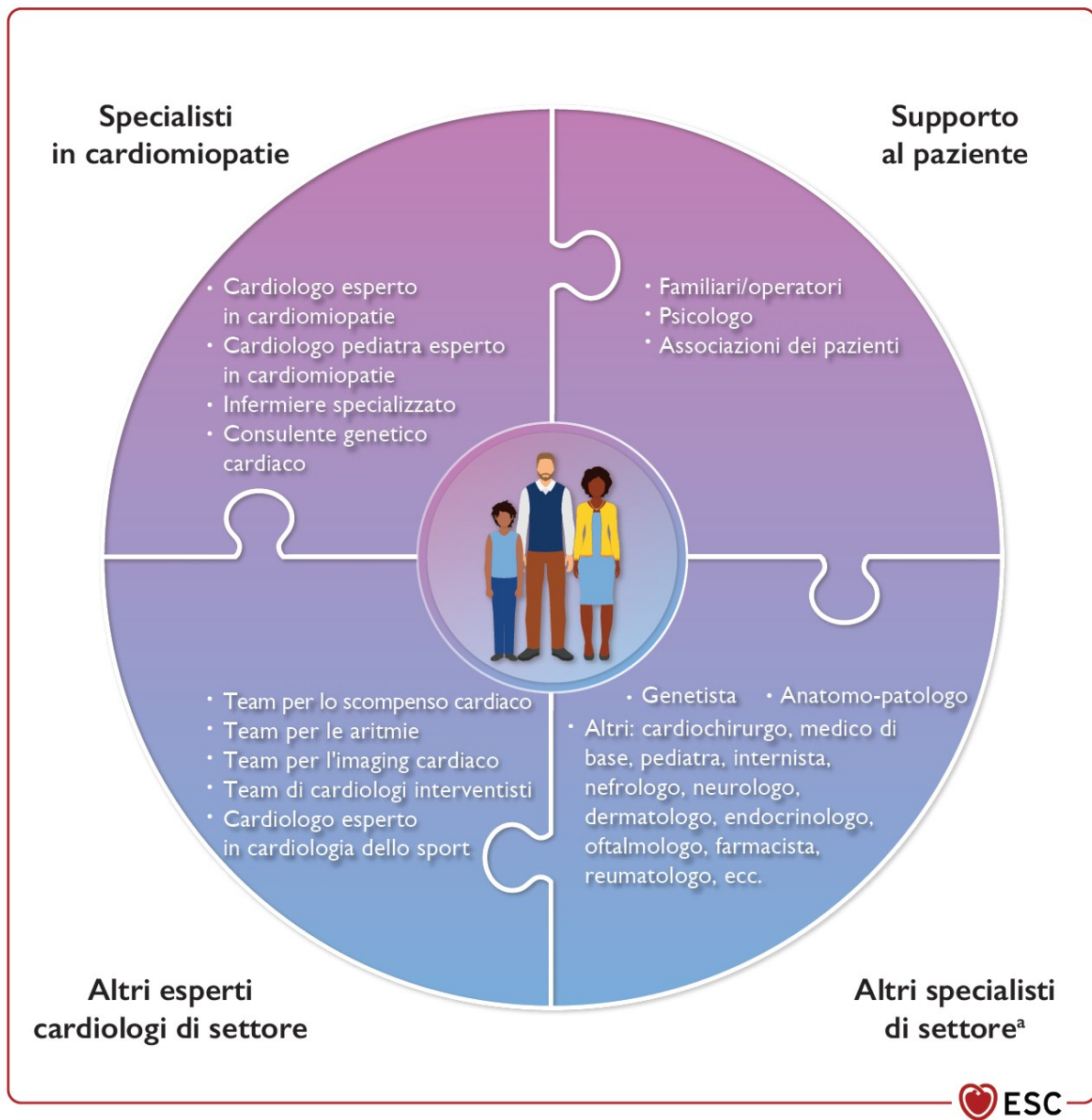
- individuare le migliori pratiche e adottare gli interventi necessari a ridurre la variabilità dei comportamenti nella pratica clinica all'interno della rete ricercando una maggiore omogeneità nei risultati;
- definire i criteri per il dimensionamento e la distribuzione dei diversi tipi di centri;
- sviluppare un percorso di accreditamento con la definizione delle caratteristiche che ciascun centro deve possedere per garantire la sua funzione nell'ambito della rete in base a criteri di esperienza, appropriatezza, efficacia e sicurezza delle cure;
- attivare uno specifico percorso formativo all'interno dei piani formativi regionali annuali del Laboratorio Regionale per la Formazione sanitaria (Formas).

7.2 Monitoraggio e Indicatori di rete

Criteri di monitoraggio della efficienza di una rete Regionale per le Cardiomiopatie, sono rappresentati dai flussi di referral dai centri di rete ai CRCMP e soprattutto dalla riduzione dei tempi

di diagnosi e accesso alle terapie. Tali indicatori della efficienza di rete sono facilmente misurabili da parte dei CRCMP in termini di incremento dei pazienti riferiti dai centri di rete ed in termini di riduzione del tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi finale. Tali indicatori andranno differenziati per patologia e confrontati con un dato storico (ove disponibile) e con i dati presenti in letteratura.

Figura 1. Personale dei CRCMP.



CRCMP = Centro regionale Cardiomiopatie

Figura 2. Approccio diagnostico al paziente con sospetta cardiomiopatia.

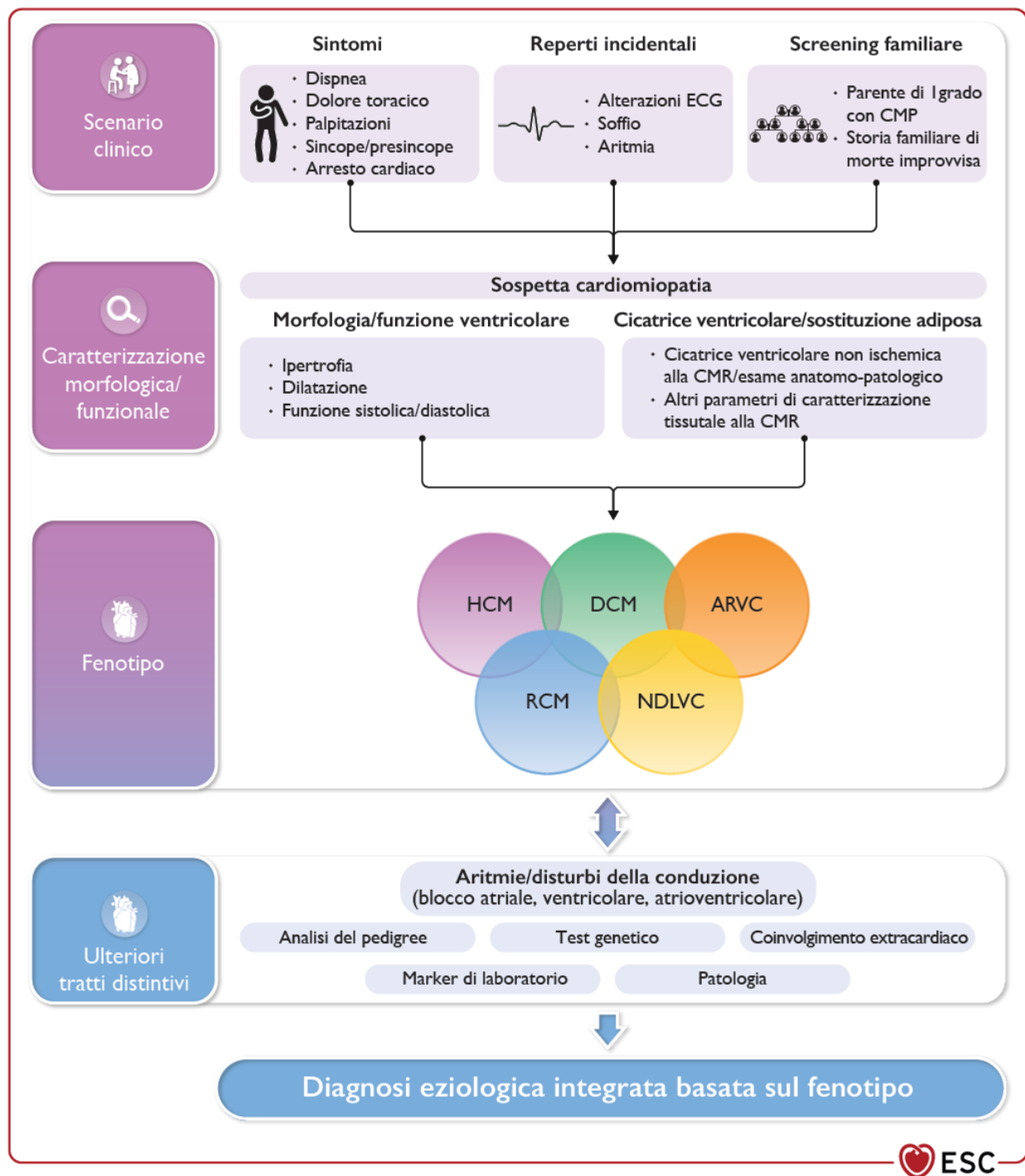


Figura 3. Flow chart diagnostica nel paziente con sospetta cardiomiopatia: dal sospetto clinico agli esami strumentali

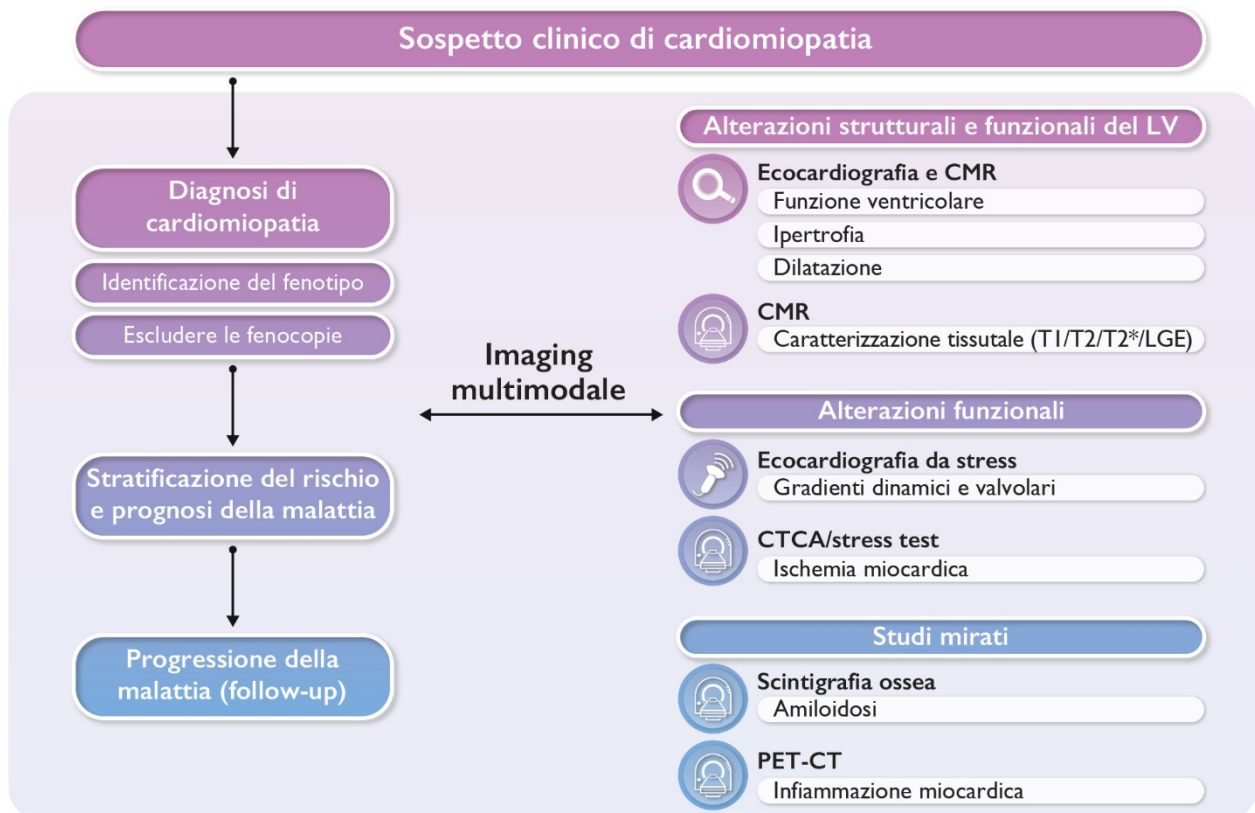


Figura 4. Ruolo della RMC nell'iter diagnostico del paziente con sospetta cardiomiopatia

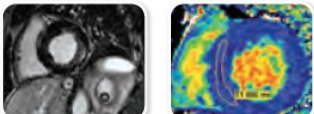
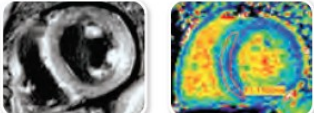
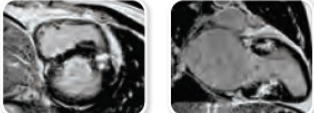
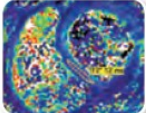
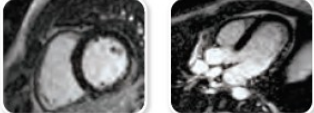
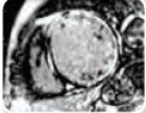
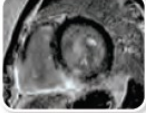
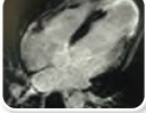
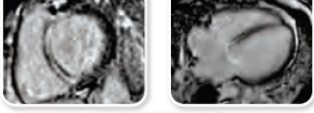
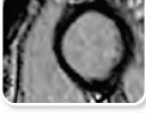
Fenotipo di cardiomiopatia	Reperto	Esempi di CMR	Specifiche patologie da considerare
HCM	LGE posterolaterale e LVH concentrica bassi valori di T1 nativo		Malattia di Anderson-Fabry
	LGE subendocardico diffuso, elevati valori di T1 nativo		Amiloidosi
	Distribuzione medio-parietale a chiazze nelle aree ipertrofiche		HCM sarcomerica
DCM	T2* breve		Emocromatosi
	LGE subepicardico		Post-miocardite
	LGE epicardico a livello della parete laterale		Distrofinopatia
	LGE subepicardico e medio-laterale a livello del setto basale +/- estensione alla parete inferolaterale e ai punti di inserzione del RV		Sarcoidosi
	LGE transmurale apicale		Malattia di Chagas
NDLVC	Pattern di LGE subepicardico e/o con distribuzione ad anello		Varianti di DSP Varianti di FLNC Varianti di DES
	LGE medio-parietale settale		Laminopatia
ARVC	Infiltrazione fibro-adiposa e LGE (a livello transmurale del RV + medio-parietale - subepicardico a livello della parete libera del LV)		Varianti desmosomiali
RCM	Obliterazione parziale del LV o apicale del RV + LGE a livello endocardico		EMF/ipereosinofilia

Figura 5. Valutazione della presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica.

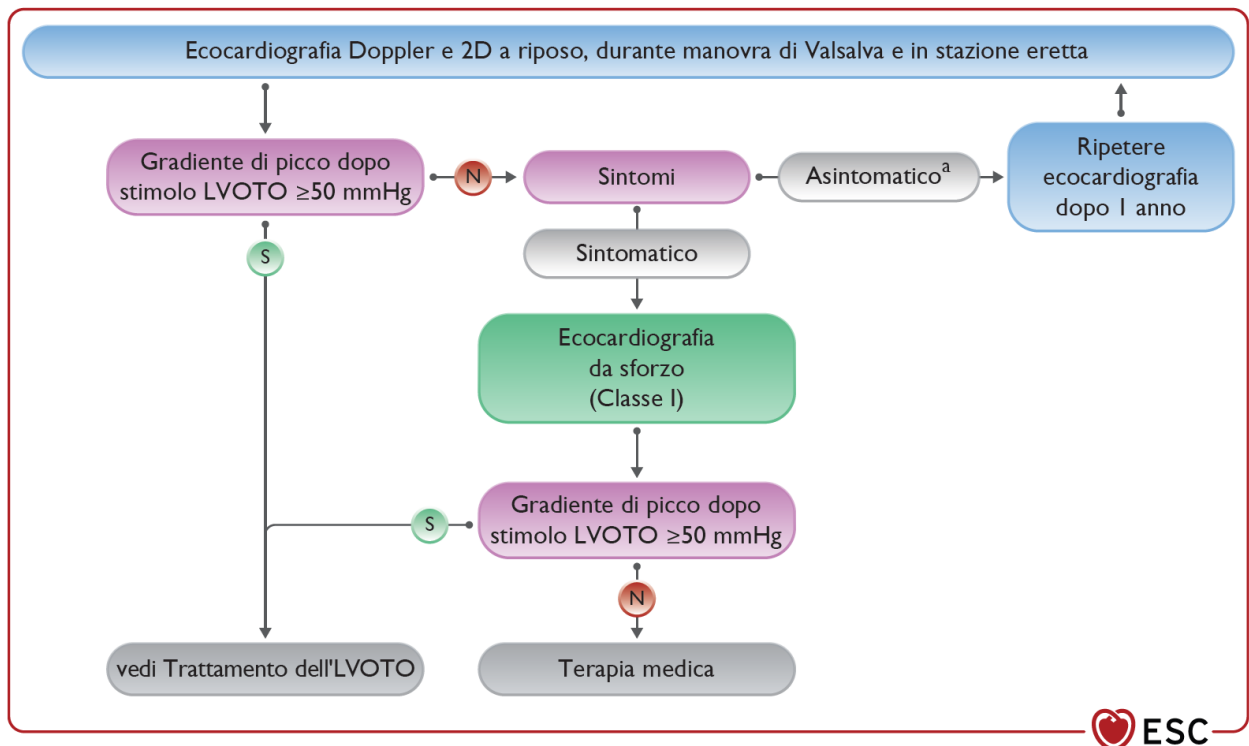


Figura 6. Red flags per il sospetto clinico-strumentale di amiloidosi cardiaca.

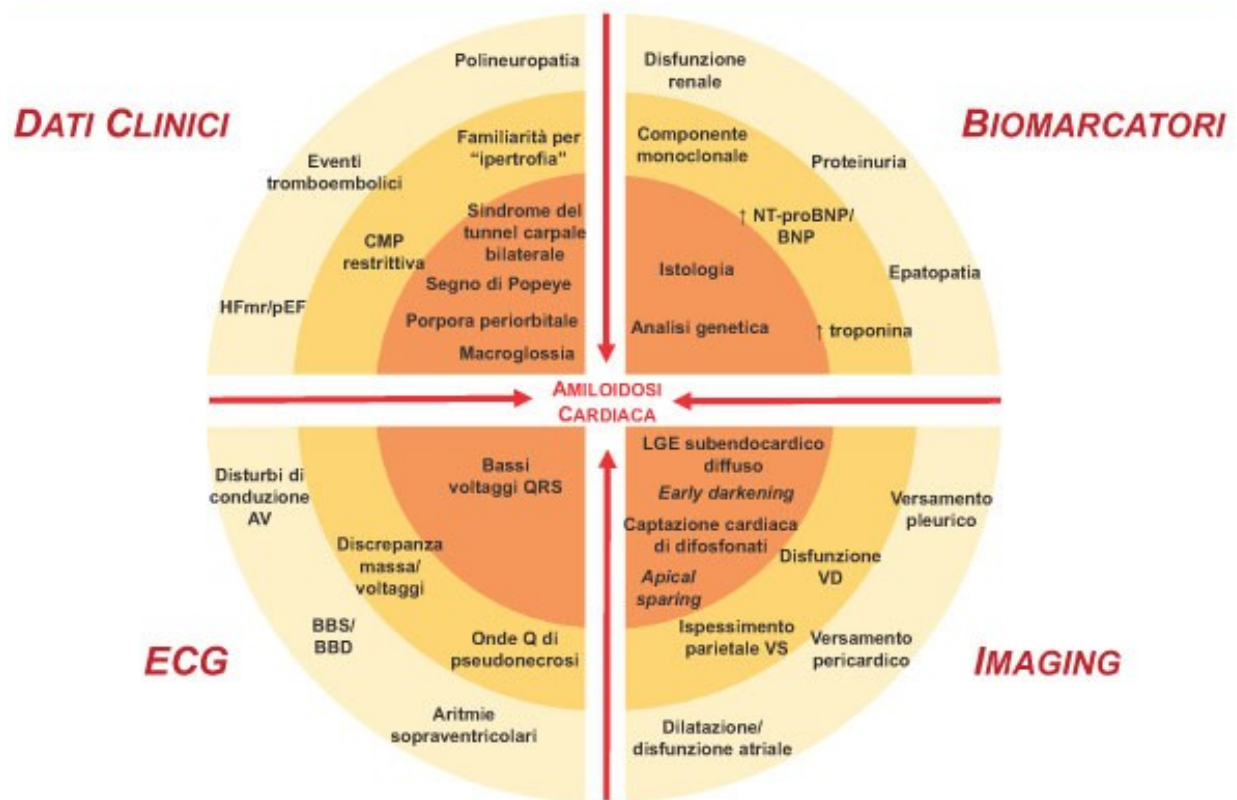


Figura 7. Flow-chart diagnostica nel paziente con sospetta amiloidosi cardiaca.-

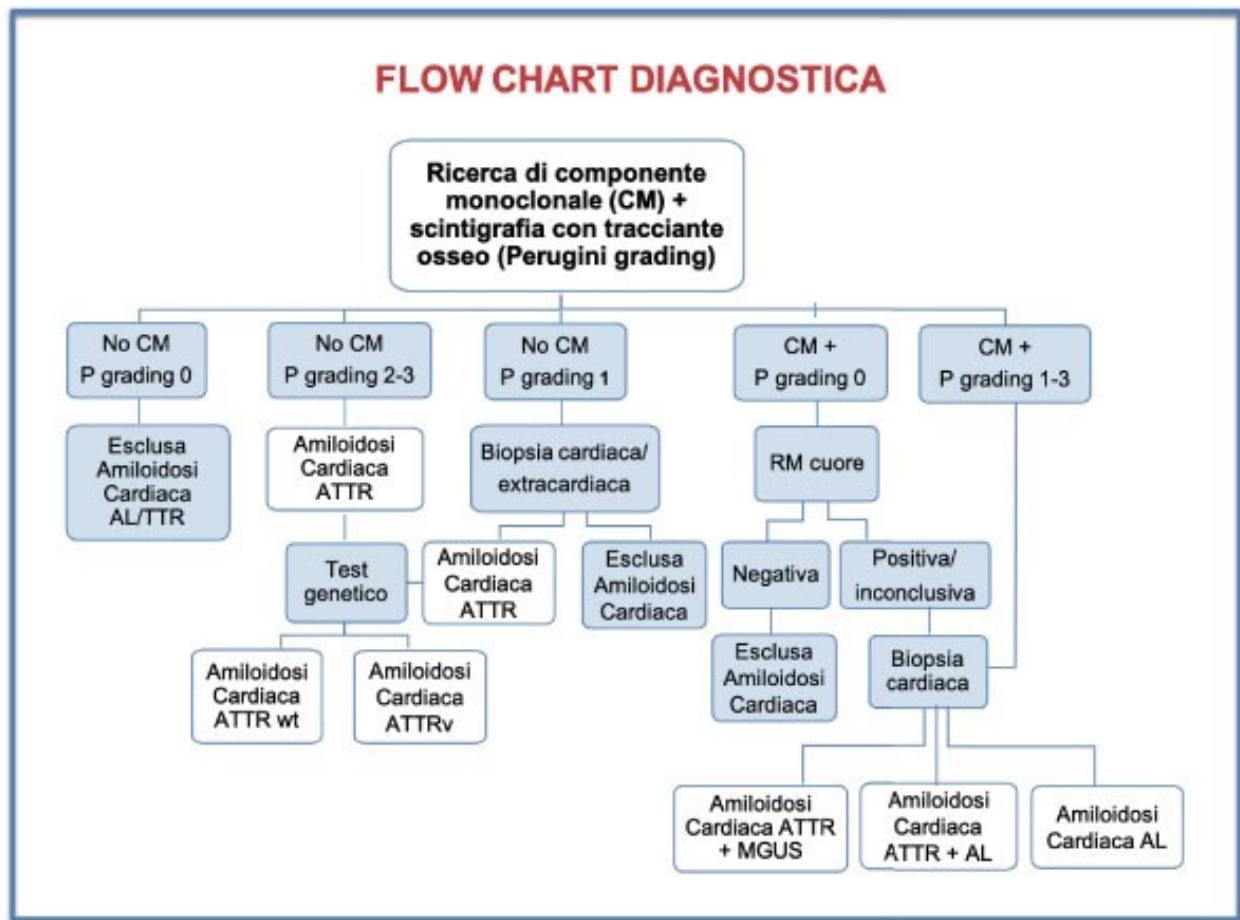


Figura 3. Flow-chart diagnostica di amiloidosi cardiaca in accordo con le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia⁶ che sottolinea l'importanza di eseguire parallelamente scintigrafia con difosfonati e ricerca di componente monoclonale.
AL, amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR, amiloidosi da transtiretina; MGUS, gammopatia monoclonale di significato incerto; RM, risonanza magnetica; wt, wild type; v, variante mutata.

Bibliografia

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
2. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
3. Girolami F, Vergaro G, Pieroni M, Passantino S, Giannotti G, Grippo G, Canale ML, Favilli S, Cappelli F, Olivotto I, Casolo G. Clinical pathway for cardiomyopathies: a genetic testing strategy proposed by ANMCO in Tuscany. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Dec;21(12):926-934.
4. Emdin M, Perfetto F, Aimo A, Vergaro G, Buda G, Cappelli F, Pieroni M, Grippo G, Sorini Dini C, Canale ML, Olivotto I, Cameli M, Casolo G. [Approach to the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis. A consensus document by the Tuscan section of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Tusco-Umbrian section of the Italian Society of Cardiology (SIC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Aug;22(8):621-634.
5. Cappelli F, Del Franco A, Vergaro G, Mazzoni C, Argirò A, Pieroni M, Giacomini E, Poli S, Allinovi M, Olivotto I, Pieroni F, Scaletti C, Emdin M, Perfetto F. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *Int J Cardiol*. 2023 Jul 1;382:87-90.
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraël A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
7. (<https://guardheart.ern-net.eu>).
8. www.-aicarm.it
9. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zam-pieri M, Cappelli F, Marchi A, Pradella S, Cardim N, Bogaert J, Olivotto I. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr;39(4):793-809.
10. Castrichini M, De Luca A, De Angelis G, Neves R, Pal-dino A, Dal Ferro M, Barbatì G, Medo K, Barison A, Grigoratos C, Gigli M, Stolfo D, Brun F, Groves DW, Quaife R, Eldemire R, Graw S, Addison J, Todiere G, Gueli IA, Botto N, Emdin M, Aquaro GD, Garmany R, Pereira NL, Taylor MRG, Ackerman MJ, Sinagra G, Me-stroni L, Giudicessi JR, Merlo M. Magnetic Resonance Imaging Characterization and Clinical Outcomes of Dilated and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 14;83(19):1841-1851.
11. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Keramida K, Ben Gal T, Dorbala S, Todiere G, Cameli M, Barison A, Bayes-Genis A, von Bardeleben RS, Bucciarelli-Ducci C, Delgado V, Mordi IR, Seferovic P, Savarese G, Čelutkienė J, Rapezzi C, Emdin M, Coats A, Metra M, Rosano G.

- Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Sep;25(9):1493-1506.
12. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
 13. McGurk KA, Zhang X, Theotokis P, Thomson K, Harper A, Buchan RJ, Mazaika E, Ormondroyd E, Wright WT, Macaya D, Pua CJ, Funke B, MacArthur DG, Prasad SK, Cook SA, Allouba M, Aguib Y, Yacoub MH, O'Regan DP, Barton PJR, Watkins H, Bottolo L, Ware JS. The penetrance of rare variants in cardiomyopathy-associated genes: A cross-sectional approach to estimating penetrance for secondary findings. *Am J Hum Genet.* 2023 Sep 7;110(9):1482-1495. doi:
 14. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J.* 2024 Apr 21;45(16):1395-1409.
 15. Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, Garascia A, Adler ED, Pieroni M. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2022 May;24(5):597-609.
 16. Pieroni M, Ciabatti M, Saletti E, Tavanti V, Santangeli P, Martinese L, Liistro F, Olivotto I, Bolognese L. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Nov;24(11):1567-1585.
 17. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, Argirò A, Brambatti M, Bui Q, Caspi O, de Frutos F, Greenberg B, Ho CY, Kaski JP, Olivotto I, Taylor MRG, Yesso A, Garcia-Pavia P, Adler ED. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Oct 17;82(16):1628-1647.
 18. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J.* 2023 Feb 21;44(8):656-667.
 19. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):759-769.
 20. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, Choudhury L, Claggett B, Coats CJ, Düngen HD, Garcia-Pavia P, Hagège AA, Januzzi JL, Lee MMY, Lewis GD, Ma CS, Michels M, Olivotto I, Oreziak A, Owens AT, Spertus JA, Solomon SD, Tfelt-Hansen J, van Sinttruije M, Veselka J, Watkins H, Jacoby DL, Heitner SB, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wohltman A, Abraham TP; SEQUOIA-HCM Investigators. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024 May 30;390(20):1849-1861.
 21. Bertero E, Chiti C, Schiavo MA, Tini G, Costa P, Todiere G, Mabritto B, Dei LL, Giannattasio A, Mariani D, Lofiego C, Santolamazza C, Monda E, Quarta G, Barbisan D, Mandoli GE, Mapelli M, Sguazzotti M, Negri F, De Vecchi S, Ciabatti M, Tomasoni D, Mazzanti A, Marzo F, de Gregorio C, Raineri C, Vianello PF, Marchi A, Biagioni G, Insinna E, Parisi V, Ditaranto R, Barison A, Giammarresi A, De Ferrari GM, Priori S, Metra M, Pieroni M, Patti G, Imazio M,

- Perugini E, Agostoni P, Cameli M, Merlo M, Sinagra G, Senni M, Limongelli G, Ammirati E, Vagnarelli F, Crotti L, Badano L, Calore C, Gabrielli D, Re F, Musumeci G, Emdin M, Barbato E, Musumeci B, Autore C, Biagini E, Porto I, Olivotto I, Canepa M. Real-world candidacy to mavacamten in a contemporary hypertrophic obstructive cardiomyopathy population. *Eur J Heart Fail*. 2024 Jan;26(1):59-64.
22. 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 European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):512-526.
23. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
24. Argiro A, Bui Q, Hong KN, Ammirati E, Olivotto I, Adler E. Applications of Gene Therapy in Cardiomyopathies. *JACC Heart Fail*. 2024 Feb;12(2):248-260.

BUONE PRATICHE CLINICHE NELLA DIAGNOSI, TERAPIA E MANAGEMENT DELLE CARDIOMIOPATIE

Linee d'indirizzo dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico

Autori:

**Maurizio Pieroni ^{1,2} Francesco Cappelli ^{1,2}, Giancarlo Todiere ³ Serafina Valente ^{4,5},
Michele Emdin, ^{3,5}, Iacopo Olivotto ^{1,2,6}**

- 1. Unit Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.**
- 2. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze.**
- 3. Dipartimento Cardio-Toracico, Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa, Massa**
- 4. UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliero-universitaria Senese, Siena**
- 5. *Health Science Interdisciplinary Center*, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.**
- 6. UOC Cardiologia, Ospedale Pediatrico Meyer, IRCCS, Firenze.**

Buone pratiche in Cardiologia

CARDIOMIOPATIE

PREMESSA

Negli ultimi anni si è assistito ad una rapida evoluzione delle conoscenze sulle cardiomiopatie. Il rapido sviluppo delle metodiche di imaging ha notevolmente facilitato l'approccio diagnostico a queste patologie modificandone di conseguenza anche l'epidemiologia [1-3]. Analogamente la caratterizzazione genetica e la comprensione dei meccanismi molecolari operanti in molte cardiomiopatie ha permesso lo sviluppo di un numero crescente di terapie specifiche che vanno ad intervenire proprio sui meccanismi molecolari e/o sul difetto genetico stesso [4,5].

A testimonianza di questo rapido progresso scientifico, nel 2023 sono state pubblicate le prime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi e trattamento delle cardiomiopatie. Tali linee guida sono incentrate su un approccio sistematico alla diagnosi che parte dal fenotipo clinico per arrivare ad una diagnosi eziologica quanto più precisa possibile, spesso con la definizione del substrato genetico, e quindi ad un trattamento personalizzato [6].

La pubblicazione di linee guida Europee sulle Cardiomiopatie ha due effetti immediati sulla pratica clinica cardiologica. In primo luogo, viene certificata l'importanza e complessità di questo settore della Cardiologia, che richiede una definizione dei processi diagnostici e degli approcci terapeutici, per garantire una diagnosi eziologica ed una terapia personalizzata. In secondo luogo, la presenza di linee guida, implica che anche i cardiologi non esperti in cardiomiopatie debbano avere alcune conoscenze basilari di queste patologie per poterle riconoscere ed indirizzare ai centri di riferimento. Infatti, nel documento della Società Europea di Cardiologia viene indicata la necessità di centri di riferimento per la diagnosi e cura delle Cardiomiopatie, indicandone le caratteristiche in termini di dotazione tecnologica e di figure professionali che devono essere coinvolte nella diagnosi, trattamento e follow-up del paziente con cardiomiopatia [7].

Il rapido sviluppo di terapie in grado di modificare la progressione o addirittura di evitare la comparsa delle manifestazioni cliniche di malattie geneticamente determinate, rende impellente riconoscere e diagnosticare le diverse forme di cardiomiopatia in modo preciso e precoce, al fine di attivare quanto più precocemente possibile le terapie specifiche [8-11].

NOTA METODOLOGICA

Il documento di buone pratiche intende essere una raccolta di consigli clinici basati su una sintesi delle conoscenze attuali, che comprendono le prove cliniche, le nozioni fisiopatologiche e l'esperienza clinica degli esperti. In ogni caso, viene fatto uno sforzo per raccogliere in maniera sistematica tutta l'evidenza disponibile. Là dove esistono studi clinici metodologicamente affidabili, questi rappresentano la fonte principale da cui deriva il consiglio clinico; se disponibili, si fa riferimento primariamente a trial randomizzati e solo in seconda istanza a studi osservazionali. Ragionamenti fisiopatologici, esperienza clinica e parere di esperti vengono considerati solo là dove non esistono studi clinici di qualità. Il documento viene sviluppato sulla base di un manuale metodologico descritto altrove [12].

NOSOGRAFIA

1.1 Quale è la attuale definizione di cardiomiopia?

Le cardiomiopatie sono patologie del miocardio nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologie valvolari e cardiopatie congenite sufficienti a causare l'anomalia miocardica osservata.

Attraverso la risonanza magnetica cardiaca (RMC) ed altri esami di imaging avanzato è possibile definire 5 fenotipi fondamentali: cardiomiopia ipertrofica, cardiomiopia dilatativa, cardiomiopia del ventricolo sinistro non dilatato, cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopia restrittiva. Ciascuno di questi fenotipi principali riconosce molteplici eziologie sia acquisite sia geneticamente determinate.

Le cardiomiopatie sono patologie del miocardio nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologie valvolari e cardiopatie congenite sufficienti a causare l'anomalia miocardica osservata. Sebbene la definizione di un fenotipo morfologico rappresenti ancora il punto di partenza dell'approccio diagnostico, elemento essenziale è divenuta la caratterizzazione del tessuto miocardico, con la identificazione in particolare di aree di fibrosi o di sostituzione e adiposa, attraverso la risonanza magnetica cardiaca (RMC) od altri esami di imaging avanzato. Questo permette di definire 5 fenotipi fondamentali: cardiomiopia ipertrofica, cardiomiopia dilatativa, cardiomiopia del ventricolo sinistro non dilatato, cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopia restrittiva. Ciascuno di questi fenotipi principali riconosce molteplici eziologie sia acquisite sia geneticamente determinate. La diagnosi eziologica non è fine a sé stessa, ma ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche, soprattutto in considerazione delle sempre più numerose terapie specifiche.

DIAGNOSI

2.1 Quale è l'approccio diagnostico da seguire nel paziente con sospetta cardiomiopatia?

Nel paziente con cardiomiopatia l'iter diagnostico inizia in genere con uno dei seguenti scenari clinici:

- **Comparsa di sintomi cardiologici**
- **Riscontro incidentale di anomalie strumentali (ECG, ecocardiogramma, esami di laboratorio)**
- **Nell'ambito di una valutazione cardiologica nel contesto di una malattia sistemica**
- **Nell'ambito di uno screening familiare per presenza di CMP in un familiare di primo grado.**

Partendo dallo scenario clinico, gli steps successivi sono mirati a evidenziare le caratteristiche morfo-funzionali della cardiomiopatia e quindi a definirne il fenotipo. (Figure 2 e 3).

L'inquadramento diagnostico del paziente con sospetta Cardiomiopatia deve essere articolato nei seguenti passaggi:

- 1) Anamnesi personale e familiare (albero genealogico), valutazione clinica**
- 2) Esami di I livello: ECG, Ecocardiogramma, esami di laboratorio, ECG dinamico secondo Holter.**
- 3) Esami di II livello: Ecocardiografia avanzata, RMC con caratterizzazione tissutale, test enzimatici, esami di medicina Nucleare (PET, Scintigrafia con difosfonati).**
- 3) Esami di III livello: analisi genetica, biopsia endomiocardica o di altri tessuti (muscolo scheletrico, grasso periombelicale, renale, altri tessuti).**

Una diagnosi precoce di cardiomiopatia può permettere un trattamento specifico più precoce che possa prevenire la progressione e le complicanze cliniche maggiori.

Nel paziente con cardiomiopatia l'iter diagnostico può iniziare con diverse modalità:

- Comparsa di sintomi cardiologici
- Riscontro incidentale di anomalie strumentali (ECG, ecocardiogramma, esami di laboratorio)
- Nell'ambito di una valutazione cardiologica nel contesto di una malattia sistemica
- Nell'ambito di uno screening familiare per presenza di CMP in un familiare di primo grado.

Sintomi riferibili a scompenso cardiaco o aritmie sono la presentazione clinica più frequente nel paziente affetto da cardiomiopatia, assieme al riscontro occasionale di alterazioni elettrocardiografiche nel contesto di valutazioni cardiologiche eseguite per motivi lavorativi, medico-sportivi o prevenzione cardiovascolare.

Partendo dallo scenario clinico, gli step successivi sono mirati a evidenziare le caratteristiche morfo-funzionali della cardiomiopatia e quindi a definirne il fenotipo. (Figure 1 e 2).

L'inquadramento diagnostico del paziente con sospetta Cardiomiopatia deve essere articolato nei seguenti passaggi:

- 1) Anamnesi personale e familiare (albero genealogico), valutazione clinica
- 2) Esami di I livello: ECG, Ecocardiogramma, esami di laboratorio, ECG dinamico secondo Holter.
- 3) Esami di II livello: Ecocardiografia avanzata, RMC con caratterizzazione tissutale, test enzimatici, esami di medicina Nucleare (PET, Scintigrafia con difosfonati).
- 3) Esami di III livello: analisi genetica, biopsia endomiocardica o di altri tessuti (muscolo scheletrico, grasso periombelicale, renale, altri tessuti).

Esami diagnostici di I, II e III livello

Gli esami di I livello sono finalizzati a definire il fenotipo morfologico (il tipo di cardiomiopatia) e quindi a definire in modo più preciso il sospetto clinico iniziale. Tali esami possono essere eseguiti in qualunque struttura cardiologica, preferibilmente in centri della rete regionale CMP. In base all'esito degli esami di I livello ed al sospetto clinico-strumentale, vengono definiti i successivi accertamenti (esami di II livello) necessari a definire la diagnosi

Gli esami di II livello possono essere eseguiti presso i Centri della Rete CMP, solo se presente un'expertise sufficiente ad eseguire tali esami in pazienti con sospetta CMP. In particolare, la RMC, come indicato dalle Linee Guida, rappresenta un momento centrale del percorso diagnostico, in quanto fornisce una caratterizzazione tissutale che in molti casi indirizza il tipo ed il timing di altri eventuali esami di II livello e degli esami di III livello (1-3) (Figura 3). Per tale motivo questo esame dovrebbe essere eseguito preferenzialmente presso laboratori dei CRCMP, previa discussione del caso clinico tra cardiologo e

radiologo, in modo da evitare refertazioni avulse dal contesto clinico. Alternativamente possono essere attivati dei percorsi di consultazione telematica con i CRCMP.

Ulteriori indagini di II livello come SPECT con difosfonati o PET con traccianti per l'amiloide dovrebbero essere eseguite presso i CRCMP, in pazienti selezionati su criteri clinici.

Gli esami di III livello vengono in genere eseguiti per confermare o meglio caratterizzare la diagnosi eseguita con gli esami di II livello, oppure quando tali esami non hanno portato ad una conclusione diagnostica definitiva. La analisi genetica negli ultimi anni ha acquisito una valenza non solo diagnostica ma anche prognostica e terapeutica (1,13). Vi sono delle varianti genetiche associate ad una evoluzione clinica più sfavorevole che richiedono un trattamento più aggressivo ed un follow-up più stretto (1,2). Analogamente, vi sono alcune terapie che possono essere prescritte solo in presenza di una diagnosi genetica o di una specifica variante genetica (Es. Terapia chaperonica nella M. di Fabry) (14). Questa rilevanza verrà verosimilmente ulteriormente accentuata dall'avvento delle terapie geniche. Pertanto, la analisi genetica, come indicato nel "Percorso clinico per la diagnosi genetica della Cardiomiopatia" della Regione Toscana, deve essere eseguita presso centri di riferimento con esperienza in Cardiogenetica (4). In tali centri dedicati allo studio genetico delle cardiomiopatie la stretta collaborazione tra vari specialisti, in particolare il cardiologo, il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, garantiscono la corretta esecuzione, interpretazione e comunicazione al paziente del test. È molto importante che vengano rispettate le indicazioni all'esecuzione del test e che il test sia eseguito correttamente. Di particolare importanza è la esecuzione di una consulenza genetica pre-test e post-test, per fornire al paziente gli strumenti per comprendere la utilità del test ed il significato del risultato del test stesso. Ne consegue che una corretta valutazione genetica del paziente con cardiomiopatie possa essere eseguita in centri di riferimento con esperienza in tale tipo di attività. È auspicabile che tali centri vengano ufficialmente accreditati a livello regionale per certificarne la qualità ed autorevolezza diagnostica. Analogamente la biopsia endomiocardica deve essere eseguita presso quei centri che dispongano di un servizio di patologia con esperienza nella diagnosi istologica di malattie del miocardio. Pertanto, tale indagine diagnostica dovrebbe essere preferenzialmente eseguita direttamente presso i CRCMP (15).

Ruolo dei Centri di Rete e dei Centri di Riferimento

il ruolo dei centri di rete è quello di intercettare il paziente con sospetta cardiomiopatia e di avviare l'iter diagnostico specifico, con esecuzione di esami di I ed in casi specifici di II livello. Avviato il percorso diagnostico, il paziente viene riferito ai CRCMP per il completamento diagnostico mediante esami di II e III livello e per la impostazione terapeutica. Il riferimento dei pazienti ai CRCMP è funzionale anche alla attività di ricerca clinica per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico. Questo approccio permette a tutti i pazienti, qualunque sia la loro provenienza, di avere le medesime opportunità diagnostiche e terapeutiche, compreso l'accesso a cure sperimentali.

Percorsi diagnostici fenotipo-specifici

Cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico

Le cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico vengono in genere identificate per il riscontro di ispessimento delle pareti cardiache all'esame ecocardiografico eseguito per la presenza di sintomi specifici o per il riscontro di anomalie elettrocardiografiche. Le principali cause di una cardiomiopatia con fenotipo ipertrofico sono rappresentate dalla cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica (CMI), dalla amiloidosi cardiaca e dalle malattie da accumulo miocardico (malattia di Anderson-Fabry, malattia di Danon, glicogenosi cardiache e malattia di Pompe) (1,2,16-19).

L'età del paziente con fenotipo ipertrofico è un elemento centrale del percorso diagnostico, poiché alcune cardiomiopatie si manifestano in genere in età pediatrica (malattie da accumulo), mentre altre si sviluppano quasi esclusivamente in età avanzata (amiloidosi cardiaca). Analogamente la storia familiare è importante per comprendere la eventuale modalità di trasmissione della cardiomiopatia nella famiglia, autosomica dominante per alcune patologie, autosomica recessiva, X-linked o matrilineare per altre. Anche l'esame obiettivo e le caratteristiche dell'ECG possono rivelare indizi importanti che assieme al quadro ecocardiografico permettono di definire un primo sospetto diagnostico ed orientare i successivi accertamenti diagnostici (1,14,16-19).

La RMC attraverso la caratterizzazione tissutale con mezzo di contrasto ed i software di T1 e T2 mapping offre formazioni spesso decisive per la diagnosi, mentre la analisi genetica è determinante per porre diagnosi

di certezza in alcune patologie più rare. L'esecuzione della biopsia endomiocardica è riservata ai casi nei quali la diagnosi resti incerta nonostante i test di imaging ed eventualmente l'analisi genetica.

Cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica

Nel paziente adulto, la CMI è definita dal riscontro di uno spessore parietale ≥ 15 mm in uno o più segmenti miocardici del ventricolo sinistro non imputabile esclusivamente alle alterate condizioni di carico. In caso di un ispessimento parietale di minore entità (13-14 mm) devono essere valutate altre caratteristiche quali l'anamnesi familiare, i risultati del test genetico e le alterazioni ECG.

La cardiomiopatia ipertrofica causata da alterazioni del sarcomero geneticamente determinate è la più comune cardiomiopatia in età (1:500), ma può insorgere anche in età pediatrica. Sebbene non esistano segni patognomonic di CMI, alcune caratteristiche ecocardiografiche, quali la ipertrofia asimmetrica, la presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed alterazioni a carico dell'apparato valvolare e sottovalvolare mitralico, possono suggerire la diagnosi di CMI. Nel sospetto clinico-strumentale di CMI, l'iter diagnostico convenzionale prevede la esecuzione di RMC per escludere le altre fenocopie e per definire la presenza di fibrosi miocardica a fini diagnostici e prognostici. L'esame genetico nella CMI è importante per definire ulteriormente la diagnosi ed escludere genocopie, con rilievo di varianti genetiche patogenetiche nel 50-60% dei pazienti.

Nella valutazione del paziente con cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica è fondamentale la valutazione della presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, a riposo o sotto sforzo, e la valutazione dell'apparato mitralico che contribuisce a determinare l'ostruzione stessa. La presenza di ostruzione modifica in modo significativo l'approccio terapeutico (Figura 5). Infatti, il trattamento dei pazienti con ostruzione, prima limitato all'uso di beta-bloccanti e disopiramide o al ricorso alla cardiochirurgia (miectomia settale e plastica mitralica), è oggi stato rivoluzionato dalla introduzione dei farmaci inibitori della miosina che oltre a fornire un notevole beneficio clinico, potrebbero risultare dei veri "modificatori della patologia" cambiandone la evolutività e la prognosi, magari prevenendone lo sviluppo se utilizzati in età pediatrica (20-22).

I pazienti con CMI, dopo un primo riscontro diagnostico presso i centri della rete regionale cardiomiopatie, dovrebbero essere riferiti ai CRCMP per una caratterizzazione diagnostica più approfondita, per la impostazione del trattamento ed il follow-up del paziente ed i familiari.

Anche la stratificazione prognostica e la definizione del rischio di morte improvvisa, con possibile indicazione ad impianto di defibrillatore, dovrebbero essere appannaggio dei CRCMP, date le implicazioni e l'impatto sulla vita del paziente. Analogamente il trattamento chirurgico dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro deve essere eseguito in centri con esperienza in questo tipo di intervento nell'ambito dei CRCMP.

Amiloidosi Cardiaca

La amiloidosi cardiaca è una causa importante di fenotipo ipertrofico e restrittivo, soprattutto nel paziente adulto-anziano. I due tipi principali di amiloidosi cardiaca sono causati dall'accumulo intramiocardico extracellulare di sostanza amiloide composta da catene leggere delle immunoglobuline (Amiloidosi AL) o da transtiretina wild-type o mutata (Amiloidosi ATTR).

In passato la diagnosi di amiloidosi cardiaca era prettamente istologica, con necessità di eseguire biopsia endomiocardica. Studi recenti hanno dimostrato che un approccio basato sulla esecuzione di scintigrafia con traccianti ossei ed immunofissazione siero urine, permette una diagnosi non invasiva di amiloidosi ATTR in un numero elevato di casi (23).

Il sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca deve nascere in presenza di un fenotipo ipertrofico e/o restrittivo, in un paziente adulto od anziano, associato ad alcune altre caratteristiche clinico-strumentali, quali la presenza di scompenso cardiaco a frazione preservata, voltaggi ridotti o normali all'ECG discrepanti rispetto alla ipertrofia parietale rilevata, disturbi di conduzione richiedenti impianto di pacemaker, pattern diastolico restrittivo o concomitante stenosi aortica, presenza di versamento pericardico, iper-rifrangenza del miocardio, patologia del tunnel carpale o dei tendini del bicipite omerale, stenosi del canale vertebrale.

Anche il rilievo di valori elevati di NT-proBNP e valori persistentemente anomali di troponina devono suggerire una possibile diagnosi di amiloidosi cardiaca in un paziente con fenotipo ipertrofico o restrittivo. (Figura 5).

In presenza di sospetto clinico i primi esami da eseguire sono la scintigrafia con tracciante osseo e la ricerca di componente monoclonale mediante immunofissazione del siero e delle urine e dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda nel siero. In base all'esito di questi esami è possibile raggiungere la diagnosi di amiloidosi cardiaca TTR senza necessità di biopsia endomiocardica (Figura 6). La biopsia endomiocardica è essenziale nei casi incerti e deve comprendere la analisi del frammento miocardico mediante Rosso Congo, immunoistochimica e tecniche di spettrometria di massa o microscopia elettronica per tipizzare la sostanza presente nelle fibrille costituenti la sostanza amiloide. In presenza di componente monoclonale la diagnosi di certezza di amiloidosi AL necessita sempre di conferma istologica su un tessuto bersaglio (grasso periombelicale, mucosa rettale o gengivale, miocardio, rene) e di biopsia osteomidollare per caratterizzare la patologia ematologica sottostante. La analisi genetica è fondamentale nella amiloidosi ATTR per identificare le forme eredo-familiari e per porre diagnosi precoce nei familiari più giovani al fine di adottare strategie di monitoraggio clinico-strumentale e terapeutiche personalizzate (23). La RMC, pur non essendo centrale nell'approccio al paziente con amiloidosi cardiaca, può essere importante nel confermare il sospetto diagnostico e per identificare forme più rare di amiloidosi cardiaca (non AL né ATTR). La caratterizzazione tissutale del miocardio con T1 mapping permette di distinguere la amiloidosi cardiaca dalla CMI e dalle forme da accumulo intramiocardico. Nel paziente con sospetta amiloidosi cardiaca, l'iter diagnostico con metodiche di imaging ed esami di laboratorio secondo l'algoritmo proposto, può essere eseguito in centri della rete regionale cardiomiopatie, ma la caratterizzazione diagnostica e soprattutto la valutazione per la prescrizione di terapie specifiche o sperimentali nell'ambito di trial clinici, deve essere eseguita presso i CRCMP.

Malattie da accumulo miocardico

Le cardiomiopatie associate a malattie da accumulo miocardico intracellulare sono in genere parte di un quadro sindromico che colpisce altri organi in modo più o meno grave rispetto al cuore.

Le principali cardiomiopatie da accumulo comprendono la malattia di Fabry, la malattia di Danon, la malattia di Pompe, le RASopatie, la cardiomiopatia PRKAG2 ed altre forme lisosomiali e mitocondriali, più rare ed in genere sindromiche ad esordio pediatrico (16-18).

Queste patologie sono in genere causate da alterazioni del metabolismo cellulare cardiaco che determina accumulo intracellulare di sostanze non metabolizzate, determinando alterazione delle funzioni meccaniche, elettriche e metaboliche delle cellule miocardiche. La diagnosi è in genere sospettata in base al quadro clinico-strumentale ed è confermato da test biochimici mirati a valutare la attività di alcuni enzimi e dalla analisi genetica. La RMC riveste un ruolo centrale sia nella fase diagnostica, attraverso la caratterizzazione del tessuto miocardico, ma anche nel follow-up e nella valutazione della efficacia terapeutica. Per alcune di queste patologie esistono oggi terapie specifiche, la cui efficacia è maggiore se instaurate precocemente, rendendo quindi importante la diagnosi precoce (14). Per questo motivo, In Toscana, alcune di queste patologie sono state inserite tra le patologie sottoposte a screening neonatale, per eseguire una diagnosi precocissima e favorire un trattamento precoce. Queste malattie sono annoverate tra le malattie rare, motivo per cui questi pazienti sono spesso gestiti e seguiti presso i CRCMP e presso i centri di riferimento regionali per la patologia nell'ambito della Rete Toscana Malattie Rare. Tali centri sono anche i centri prescrittori delle terapie specifiche, con piano terapeutico regionale.

Come detto, alcune di queste patologie hanno un esordio pediatrico e richiedono un approccio combinato tra il cardiologo pediatra ed il cardiologo esperto in cardiomiopatie e/o in malattie metaboliche. La transizione tra l'età pediatrica e l'età adulta deve essere garantita la continuità assistenziale, come indicato più avanti.

Fenotipo dilatativo

Il fenotipo dilatativo è caratterizzato da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro non imputabile esclusivamente ad alterate condizioni di carico o alla presenza di coronaropatia. Le cause del fenotipo dilatativo sono molteplici e richiedono una valutazione accurata secondo l'approccio indicato in Figure 1-2.

La valutazione clinica e familiare, le alterazioni dell'ECG e dell'ecocardiogramma possono indirizzare il sospetto diagnostico. La RMC è essenziale per la caratterizzazione tissutale, sia in termini di edema (cardiomiopatie infiammatorie, sarcoidosi) sia in termini di fibrosi. La localizzazione ed estensione della cicatrice possono ulteriormente indirizzare il sospetto diagnostico. Nel sospetto di patologia infiammatoria,

lo studio RMC può essere integrato da metodiche di medicina nucleare quali la FDG-PET. La biopsia endomiocardica può essere indicata quando la storia clinica e gli esami non invasivi indicano una possibile eziologia infiammatoria, per confermare e specificare ulteriormente la diagnosi. L'esame genetico è molto importante per le potenziali ricadute terapeutiche e prognostiche. È stato dimostrato che varianti patogenetiche a carico di alcuni geni (LMN, FLNC, DES, PLN) sono associate ad una prognosi peggiore, soprattutto in termini di rischio di morte improvvisa o rapida evoluzione verso lo scompenso cardiaco terminale. Per tale motivo, la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, soprattutto in caso di forme familiari, deve essere completata dall'esame genetico, a fine di definire trattamento, prognosi e gestione dei familiari di I grado. La diagnostica iniziale del paziente con fenotipo dilatativo può essere eseguita presso i centri della rete, ma il completamento diagnostico mediante esami di III livello deve essere eseguito presso i CRCMP. Nelle recenti linee guida, è stato introdotto un nuovo fenotipo "cardiomiopatia con ventricolo sinistro non dilatato" che comprende quei pazienti con evidenza alla RMC di cicatrice fibrotica non-ischemica in presenza di un ventricolo sinistro non dilatato. Questo fenotipo, a cavallo tra il fenotipo dilatato ed aritmico, prevede una gestione analoga al paziente con fenotipo dilatato (2). La stratificazione prognostica e la definizione del rischio aritmico, con possibile indicazione ad impianto di defibrillatore, dovrebbero essere eseguite presso i CRCMP, considerato il ruolo della RMC e del test genetico nel definire il rischio di morte improvvisa.

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è caratterizzata strutturalmente da progressiva atrofia miocardica con sostituzione fibro-adiposa del miocardio del ventricolo destro. Può esservi coinvolgimento del ventricolo sinistro. La patologia è causata da alterazioni nelle giunzioni intercellulari (desmosoma) determinate da varianti patogenetiche a carico di geni desmosomiali quali placofilina-2 (PKP2), desmoplachina (DSP), desmogleina-2 (DSG2), desmocollina-2 (DSC2) e placoglobina (JUP). Varianti patogenetiche sono riscontrate in circa il 60% dei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Il sospetto diagnostico nasce in genere in soggetti adolescenti e giovani adulti con aritmie ventricolari ad origine dal ventricolo destro, sincope o arresto cardiaco rianimato. L'iter diagnostico segue quanto illustrato al punto 5.1, ma sebbene la diagnosi si basi su dei criteri multiparametrici, un ruolo centrale è giocato dalla RMC che permette di valutare con maggior definizione dimensioni, funzione e struttura miocardica del ventricolo destro. La analisi genetica è parte integrante dei criteri diagnostici e deve essere sempre eseguita. In alcune situazioni, soprattutto in presenza di casi sporadici, può essere necessario eseguire una biopsia endomiocardica per escludere la presenza di miocardite e sarcoidosi. Data la complessa gestione diagnostica e clinica di questi pazienti, con frequente necessità di indagini di III livello, questi pazienti in presenza di sospetto diagnostico presso i centri di rete devono essere riferiti ai CRCMP per la conferma diagnostica e gestione terapeutica.

Fenotipo restrittivo

Le cardiomiopatie a fenotipo restrittivo possono spesso avere anche un fenotipo ipertrofico, come ad esempio la amiloidosi cardiaca o le forme da accumulo lisosomiale, ma anche un fenotipo dilatativo come nel caso della emocromatosi. Per tale motivo la diagnosi di cardiomiopatia restrittiva deve essere sospettata anche in soggetti con storia familiare di forme ipertrofiche o dilatative. Le forme geneticamente determinate sono in genere causate da varianti patogenetiche a carico di geni sarcomerici o citoscheletrici, ma un fenotipo restrittivo può essere presente anche in forme metaboliche. La diagnosi si basa sul riscontro di scompenso in presenza di funzione sistolica conservata con grave disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. La RMC consente di differenziare le forme restrittive dalla pericardite costrittiva, fornisce informazioni sulla presenza e l'estensione della fibrosi miocardica e contribuisce a distinguere le malattie metaboliche da quelle infiammatorie. La biopsia endomiocardica può essere cruciale in caso di cardio-desminopatie restrittive, sovraccarico miocardico di ferro sia intramiocitario nell'emocromatosi che mitocondriale nella cardiomiopatia da atassia di Friedreich, e malattie da accumulo lisosomiale. La fenotipizzazione profonda nei probandi deve valutare in particolare le possibili manifestazioni extracardiache nelle malattie sindromiche e nelle forme associate a disturbi neuromuscolari.

La diagnosi della maggior parte di queste forme restrittive è spesso complessa e richiede indagini avanzate spesso invasive, eseguibili presso i CRCMP. Le forme restrittive hanno spesso una prognosi infausta a breve termine e, ad esclusione della amiloidosi cardiaca e delle forme lisosomiali, non esistono al momento terapie specifiche per le altre forme geneticamente determinate.

2.2 La risonanza magnetica cardiaca ha un ruolo centrale nella valutazione del paziente con sospetta cardiomiopatia?

La risonanza magnetica cardiaca è al centro della valutazione diagnostica del paziente con sospetta cardiomiopatia. Per una resa diagnostica migliore, l'esame dovrebbe essere eseguito presso centri esperti nella metodica e nella diagnosi delle cardiomiopatie.

La RMC, come indicato dalle Linee Guida, rappresenta un momento centrale del percorso diagnostico, in quanto fornisce una caratterizzazione tissutale che in molti casi indirizza il tipo ed il timing di altri eventuali esami di II livello e degli esami di III livello (1-3,6) (Figura 3). Per tale motivo questo esame dovrebbe essere eseguito preferenzialmente presso laboratori dei CRCMP, previa discussione del caso clinico tra cardiologo e radiologo, in modo da evitare refertazioni avulse dal contesto clinico. Alternativamente possono essere attivati dei percorsi di consultazione telematica con i CRCMP.

2.3 La analisi genetica è rilevante nella valutazione del paziente con sospetta cardiomiopatia?

La analisi genetica è parte integrante del percorso diagnostico nella maggior parte delle cardiomiopatie ed ha una rilevanza diagnostica, prognostica e terapeutica. Una corretta valutazione genetica deve essere accompagnata da una consulenza genetica pre-test e post-test eseguita in centri specializzati in Cardiogenetica.

La analisi genetica negli ultimi anni ha acquisito una valenza non solo diagnostica ma anche prognostica e terapeutica (1,13). Vi sono delle varianti genetiche associate ad una evoluzione clinica più sfavorevole che richiedono un trattamento più aggressivo ed un follow-up più stretto (1,2). Analogamente, vi sono alcune terapie che possono essere prescritte solo in presenza di una diagnosi genetica o di una specifica variante genetica (Es. Terapia chaperonica nella M. di Fabry) (14). Questa rilevanza verrà verosimilmente ulteriormente accentuata dall'avvento delle terapie geniche. Pertanto, la analisi genetica, come indicato nel "Percorso clinico per la diagnosi genetica della Cardiomiopatia" della Regione Toscana, deve essere eseguita presso centri di riferimento con esperienza in Cardiogenetica (4). In tali centri dedicati allo studio genetico delle cardiomiopatie la stretta collaborazione tra vari specialisti, in particolare il cardiologo, il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, garantiscono la corretta esecuzione, interpretazione e comunicazione al paziente del test. È molto importante che vengano rispettate le indicazioni all'esecuzione del test e che il test sia eseguito correttamente. Di particolare importanza è la esecuzione di una consulenza genetica pre-test e post-test, per fornire al paziente gli strumenti per comprendere la utilità del test ed il significato del risultato del test stesso. Ne consegue che una corretta valutazione genetica del paziente con cardiomiopatie possa essere eseguita in centri di riferimento con esperienza in tale tipo di attività. È auspicabile che tali centri vengano ufficialmente accreditati a livello regionale per certificarne la qualità ed autorevolezza diagnostica.

3.1 Esistono terapie specifiche per le diverse forme di cardiomiopatia?

Una diagnosi eziologica delle diverse forme di cardiomiopatia può permettere una terapia specifica che va ad interferire con i meccanismi fisiopatologici della malattia, modificandone la storia naturale.

Un numero crescente di farmaci specifici, che vanno ad arrestare o mitigare i meccanismi patogenetici delle diverse cardiomiopatie, è stato reso disponibile negli ultimi anni rivoluzionando la cura di questi pazienti. Queste terapie innovative agiscono a livello molecolare ed a livello di trascrizione genica. Attualmente esistono terapie specifiche per la cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica (inibitori della miosina) per la amiloidosi cardiaca TTR (stabilizzatori della transtiretina, oligonucleotidi antisense e small interfering RNAs), per alcune malattie da accumulo (terapia enzimatica sostitutiva e molecole chaperoniche) (20-24). In un futuro prossimo, la terapia genica potrà correggere in modo sostanziale molte delle cardiomiopatie geneticamente determinate (25).

La gestione di queste terapie innovative e spesso costose deve essere centralizzata, almeno inizialmente, presso i CRCMP in grado di eseguire un follow-up più accurato del paziente e fornire dati di real-world sulla efficacia dei nuovi farmaci.

Il panorama terapeutico nel campo delle cardiomiopatie è in rapida e costante evoluzione, con la sperimentazione di numerose piattaforme terapeutiche, compresa in un futuro prossimo anche la terapia genica. I pazienti con cardiomiopatia devono quindi poter accedere alle terapie sperimentali, soprattutto se affetti da forme per cui non esiste ancora un trattamento.

La partecipazione a sperimentazioni e trial clinici è in genere appannaggio dei CRCMP. I CRCMP devono estendere ai centri della rete che abbiano in follow-up pazienti con cardiomiopatia, la possibilità di riferire i pazienti idonei per la sperimentazione, condividendo con essi i criteri di inclusione ed esclusione delle sperimentazioni.

4.1 Quali vantaggi può offrire la organizzazione di una Rete Regionale in termini di diagnosi e cura dei pazienti con cardiomiopatia?

La creazione di una Rete Regionale per le Cardiomiopatie garantisce l'accesso ai percorsi diagnostici avanzati ed alle cure specifiche a tutti i pazienti. La collaborazione tra centri di Rete e Centri di Riferimento regionali favorisce la formazione dei professionisti e della ricerca clinica nell'ambito di networks regionali, nazionali ed internazionali.

Le recenti Linee Guida Europee sulla diagnosi e trattamento delle Cardiomiopatie (1) raccomandano fortemente di adottare un approccio assistenziale condiviso tra specialisti in cardiomiopatie e centri di cardiologia pediatrica e generale per adulti. La presenza di Centri di Riferimento per le Cardiomiopatie (CRCMP) è essenziale per la gestione dei casi complessi che presentano difficoltà diagnostiche e/o terapeutiche e che richiedono competenze disponibili solo in centri ad alto volume, quale ad esempio le metodiche di imaging avanzato e la analisi genetica (1-5). I cardiologi generali per pazienti adulti e pediatrici possono tuttavia rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, gestione e follow-up dei pazienti con cardiomiopatia, soprattutto se a minor grado di complessità. La creazione di una rete regionale Toscana per le Cardiomiopatie è essenziale per garantire a tutti i cittadini le stesse opportunità di diagnosi e di accesso alle cure. Una rete regionale favorisce non solo i rapporti tra i CRCMP ed i centri periferici, ma anche la collaborazione clinica e scientifica tra i diversi CRCMP regionali e nazionali (4.6). È altresì essenziale che i CRCMP facciano parte di reti nazionali ed internazionali come lo European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) (26). Queste reti consentono ai medici e agli operatori sanitari di condividere le informazioni su queste patologie, a beneficio dei pazienti affetti da cardiomiopatia.

Collegamento con Rete Regionale Malattie Rare

Alcune Cardiomiopatie sono delle malattie rare o sono l'espressione cardiaca di malattie sistemiche rare. Per questi motivi, la Rete Regionale per le Cardiomiopatie deve operare in sinergia con la Rete Regionale e Nazionale per le malattie rare. Tale sinergia è essenziale per omogenizzare i percorsi cardiologici diagnostici e terapeutici dei pazienti affetti da malattie rare e per potenziare la collaborazione tra centri di riferimento non solo in ottica clinica, ma anche in termini di ricerca scientifica.

Centri di Riferimento per le Cardiomiopatie

I CRCMP sono rappresentati dalle strutture Universitarie ed Ospedaliere dotate delle risorse tecnologiche e professionali necessarie alla diagnosi e trattamento di tutte le cardiomiopatie, nonché allo svolgimento di attività di ricerca clinica e pre-clinica, sia spontanea che supportata dall'industria. L'attività di ricerca dei CRCMP si caratterizza per collaborazioni nell'ambito di reti nazionali ed internazionali come sopra riportato (1).

Nei punti successivi sono elencate le figure professionali e le dotazioni tecnologiche di cui deve essere dotato un CRCMP.

Centri della Rete Regionale Cardiomiopatie

I centri della rete Regionale Cardiomiopatie lavorano in sinergia con i CRCMP, offrendo al cittadino la possibilità di una prima valutazione diagnostica mirata, anche in centri distribuiti in modo più capillare nel territorio regionale e coordinati dai CRCMP. Tali centri devono offrire, in termini di tecnologia e personale, una prima valutazione clinica e la esecuzione degli esami strumentali e di laboratorio di I ed eventualmente di II livello (a seconda dei centri) che indirizzino il successivo iter diagnostico da completare presso i CRCMP.

Personale e competenze

Personale CRCMP

I CRCMP si caratterizzano per la presenza di un Team Cardiomiopatie (TCMP) che comprende diverse figure professionali che contribuiscono alla gestione del paziente e dei suoi familiari in modo completo ed integrato. Oltre al TCMP, la gestione di alcuni pazienti richiede l'approccio integrato e coordinato con altri specialisti cardiologi e non cardiologi (Figura 7).

Nei CRCMP l'attività clinica è necessariamente affiancata dalla attività di ricerca. Per questo altre figure con compiti assistenziali e non assistenziali si aggiungono al TCMCP per le attività di ricerca clinica e di base, profit e non-profit.

Nell'ambito della gestione a 360° del paziente con cardiomiopatia, risulta importante il contributo delle associazioni pazienti. Volontari delle associazioni contribuiscono a supportare il paziente da un punto di vista psicologico, attraverso la condivisione delle proprie esperienze, ma anche dal punto di vista pratico per questioni burocratiche, eventi educazionali e di condivisione (27).

TEAM Cardiomiopatie (TCMP) Composizione e Funzioni

- Cardiologi esperti in Cardiomiopatie
- Cardiologi pediatri
- Cardiologi esperti di Imaging Cardiovascolare
- Cardiologi esperti di scompenso cardiaco avanzato
- Genetista
- Psicologo
- Infermiere specializzato in Cardiomiopatie
- Infermiere specializzato in Ricerca clinica

Altri specialisti di riferimento per il TCMP

- Cardiologo interventista
- Elettrofisiologo/aritmologo
- Cardiochirurgo
- Cardiologo/Medico dello sport

- Patologo cardiovascolare
- Specialisti in altre discipline quali:
 - o Nefrologia
 - o Neurologia
 - o Medicina Interna
 - o Angiologia/Chirurgia Vascolare
 - o Esperti in Malattie Metaboliche
 - o Nutrizionista
 - o Fisioterapista

Personale con funzioni non assistenziali e per attività di Ricerca

- Biologi
- Biostatistici
- Bioinformatici
- Coordinatore ricerca clinica profit e no-profit
- Infermieri dedicati a ricerca clinica

Volontari ed Associazione Pazienti

- Associazioni pazienti cardiomiopatie
- Associazioni malattie rare
- Associazioni pazienti sottoposti a trapianto cardiaco
- Associazioni pazienti cardiopatie congenite

Personale Centri della Rete Cardiomiopatie

I Centri della Rete Cardiomiopatie si caratterizzano per la presenza di uno o più medici con esperienza nella diagnosi e cura delle cardiomiopatie, possibilmente formati presso i CRCMP.

La presenza di questi medici garantisce la valutazione di I e II livello, anche attraverso ambulatori dedicati alle Cardiomiopatie, lavorando in stretta collaborazione con i CRCMP, ai quali devono poi far riferimento per la esecuzione di esami diagnostici più complessi, per la prescrizione di trattamenti specifici e sperimentali, per la gestione di casi complessi dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

La casistica delle diverse forme di cardiomiopatia può essere variabile nei centri della rete a seconda della esperienza formativa dei medici che vi lavorano.

Dotazioni e tecnologie

Dotazioni e tecnologie del CRCMP

Il CRCMP deve essere dotato di tutte le strutture cliniche e di tutte le apparecchiature finalizzate alla diagnostica avanzata e necessarie per offrire un trattamento farmacologico e non-farmacologico all'avanguardia, compresi i trattamenti sperimentali.

Il CRCMP deve offrire tutte le metodiche di imaging cardiovascolare avanzato necessarie alla diagnosi e monitoraggio delle diverse CMP ed in particolare:

- Ecocardiografia di II livello
- RMC con caratterizzazione tissutale (T1-T2 mapping)
- Medicina nucleare:
 - o Scintigrafia perfusionale
 - o Scintigrafia con tracciante osseo
 - o 18F-FDG-PET
 - o MIBG

Il CRCMP deve inoltre avere all'interno della propria struttura Ospedaliera:

1. Laboratori di emodinamica in grado di eseguire procedure diagnostiche ed interventistiche di livello avanzato (interventistica coronarica e valvolare, biopsia endomiocardica, ed elettrofisiologia)

- Laboratori di elettrofisiologia in grado di eseguire procedure diagnostiche ed interventistiche di livello avanzato (studio elettrofisiologico e mappaggio elettroanatomico; ablazione transcateretere di fibrillazione atriale; ablazione di aritmie ventricolari, elettrostimolazione convenzionale e di II generazione).
- Unità Operativa di Cardiocirurgia con esperienza nel trattamento chirurgico delle CMP (miectomia, riparazione e sostituzione valvolare, trattamento delle patologie endocardiche e pericardiche);
- Un servizio di genetica medica dedicato alla genetica cardiovascolare.
- Un laboratorio di patologia cardiovascolare con esperienza nella patologia cardiovascolare.
- Centro di ricerca per le Cardiomiopatie
 - o Gestione registri di malattia
 - o Gestione trial clinici
 - o Gestione sperimentazioni autonome
- Laboratori e centri di ricerca non afferenti direttamente alla Cardiologia che contribuiscano a sviluppare l'esecuzione di attività di ricerca nell'ambito delle CMP (Cardioimmunologia, Reumatologia, Patologia cellulare, elettrofisiologia cellulare, etc...).

Dotazioni e tecnologie Centri Rete Cardiomiopatie

I centri della rete devono possedere le dotazioni tecnologiche per eseguire esami di I ed eventualmente II livello, necessari per un primo inquadramento diagnostico del paziente con sospetta cardiomiopatia. I centri della rete si caratterizzano per la presenza di un ambulatorio dedicato alle cardiomiopatie, dotato di ecocardiografia avanzata. Alcuni centri della rete, in presenza di personale esperto, possono eseguire anche alcuni esami di II livello quali RMC ed esami di medicina nucleare.

CONCLUSIONI

Le Cardiomiopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie del muscolo cardiaco, spesso con una eziologia genetica, che complessivamente colpiscono un numero molto significativo di pazienti spesso in età giovanile od anche pediatrica. Lo sviluppo delle conoscenze sui meccanismi di malattia e delle metodiche di imaging e di analisi genetica, ha portato ad un miglioramento delle capacità diagnostiche ed allo sviluppo di terapie specifiche per i diversi tipi di cardiomiopatia. È pertanto necessaria una organizzazione in rete con centri di riferimento e centri periferici, per garantire accesso alla diagnosi ed alla cura a tutti pazienti, favorendo al tempo stesso la ricerca e la formazione dei professionisti coinvolti.

Bibliografia

25. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, Marchi A, Pradella S, Cardim N, Bogaert J, Olivotto I. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr;39(4):793-809.
26. Castrichini M, De Luca A, De Angelis G, Neves R, Pal-dino A, Dal Ferro M, Barbatì G, Medo K, Barison A, Grigoratos C, Gigli M, Stolfo D, Brun F, Groves DW, Quaife R, Eldemire R, Graw S, Addison J, Todiere G, Gueli IA, Botto N, Emdin M, Aquaro GD, Garmany R, Pereira NL, Taylor MRG, Ackerman MJ, Sinagra G, Mestroni L, Giudicessi JR, Merlo M. Magnetic Resonance Imaging Characterization and Clinical Outcomes of Dilated and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 14;83(19):1841-1851.
27. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Keramida K, Ben Gal T, Dorbala S, Todiere G, Cameli M, Barison A, Bayes-Genis A, von Bardeleben RS, Bucciarelli-Ducci C, Delgado V, Mordi IR, Seferovic P, Savarese G, Čelutkienė J, Rapezzi C, Emdin M, Coats A, Metra M, Rosano G. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023 Sep;25(9):1493-1506.
28. Girolami F, Vergaro G, Pieroni M, Passantino S, Giannotti G, Grippo G, Canale ML, Favilli S, Cappelli F, Olivotto I, Casolo G. Clinical pathway for cardiomyopathies: a genetic testing strategy proposed by ANMCO in Tuscany. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Dec;21(12):926-934.
29. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J*. 2023 Feb 21;44(8):656-667.
30. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
31. Cappelli F, Del Franco A, Vergaro G, Mazzoni C, Argirò A, Pieroni M, Giacomini E, Poli S, Allinovi M, Olivotto I, Pieroni F, Scaletti C, Emdin M, Perfetto F. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *Int J Cardiol*. 2023 Jul 1;382:87-90.
32. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, Choudhury L, Claggett B, Coats CJ, Düngen HD, Garcia-Pavia P, Hagège AA, Januzzi JL, Lee MMY, Lewis GD, Ma CS, Michels M, Olivotto I, Oreziak A, Owens AT, Spertus JA, Solomon SD, Tfelt-Hansen J, van Sinttruije M, Veselka J, Watkins H, Jacoby DL, Heitner SB, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wohltman A, Abraham TP; SEQUOIA-HCM Investigators. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 May 30;390(20):1849-1861.
33. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769.
34. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
35. Argiro A, Bui Q, Hong KN, Ammirati E, Olivotto I, Adler E. Applications of Gene Therapy in Cardiomyopathies. *JACC Heart Fail*. 2024 Feb;12(2):248-260.
36. Manuale.
37. McGurk KA, Zhang X, Theotokis P, Thomson K, Harper A, Buchan RJ, Mazaika E, Ormondroyd E, Wright WT, Macaya D, Pua CJ, Funke B, MacArthur DG, Prasad SK, Cook SA, Allouba M, Aguib Y, Yacoub MH, O'Regan DP, Barton PJR, Watkins H, Bottolo L, Ware JS. The penetrance of rare variants

- in cardiomyopathy-associated genes: A cross-sectional approach to estimating penetrance for secondary findings. *Am J Hum Genet.* 2023 Sep 7;110(9):1482-1495.
38. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J.* 2024 Apr 21;45(16):1395-1409.
 39. Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, Garascia A, Adler ED, Pieroni M. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2022 May;24(5):597-609.
 40. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Oct 14;35(39):2733-79
 41. Pieroni M, Ciabatti M, Saletti E, Tavanti V, Santangeli P, Martinese L, Liistro F, Olivotto I, Bolognese L. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Nov;24(11):1567-1585.
 42. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, Argirò A, Brambatti M, Bui Q, Caspi O, de Frutos F, Greenberg B, Ho CY, Kaski JP, Olivotto I, Taylor MRG, Yesso A, Garcia-Pavia P, Adler ED. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Oct 17;82(16):1628-1647.
 43. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J.* 2023 Feb 21;44(8):656-667.
 44. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):759-769.
 45. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, Choudhury L, Claggett B, Coats CJ, Dünge HD, Garcia-Pavia P, Hagege AA, Januzzi JL, Lee MMY, Lewis GD, Ma CS, Michels M, Olivotto I, Oreziak A, Owens AT, Spertus JA, Solomon SD, Tfelt-Hansen J, van Sinttruije M, Veselka J, Watkins H, Jacoby DL, Heitner SB, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wohltman A, Abraham TP; SEQUOIA-HCM Investigators. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024 May 30;390(20):1849-1861.
 46. Bertero E, Chiti C, Schiavo MA, Tini G, Costa P, Todiere G, Mabritto B, Dei LL, Giannattasio A, Mariani D, Lofiego C, Santolamazza C, Monda E, Quarta G, Barbisan D, Mandoli GE, Mapelli M, Sguazzotti M, Negri F, De Vecchi S, Ciabatti M, Tomasoni D, Mazzanti A, Marzo F, de Gregorio C, Raineri C, Vianello PF, Marchi A, Biagioni G, Insinna E, Parisi V, Ditaranto R, Barison A, Giammarresi A, De Ferrari GM, Priori S, Metra M, Pieroni M, Patti G, Imazio M, Perugini E, Agostoni P, Cameli M, Merlo M, Sinagra G, Senni M, Limongelli G, Ammirati E, Vagnarelli F, Crotti L, Badano L, Calore C, Gabrielli D, Re F, Musumeci G, Emdin M, Barbato E, Musumeci B, Autore C, Biagini E, Porto I, Olivotto I, Canepa M. Real-world candidacy to mavacamten in a contemporary hypertrophic obstructive cardiomyopathy population. *Eur J Heart Fail.* 2024 Jan;26(1):59-64.
 47. 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 European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021 Apr;23(4):512-526.
 48. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024 Jan 11;390(2):132-142.

49. Argiro A, Bui Q, Hong KN, Ammirati E, Olivotto I, Adler E. Applications of Gene Therapy in Cardiomyopathies. JACC Heart Fail. 2024 Feb;12(2):248-260.
50. (<https://guardheart.ern-net.eu>).
51. www.-aicarm.it

Figura 1. Approccio diagnostico al paziente con sospetta cardiomiopatia.

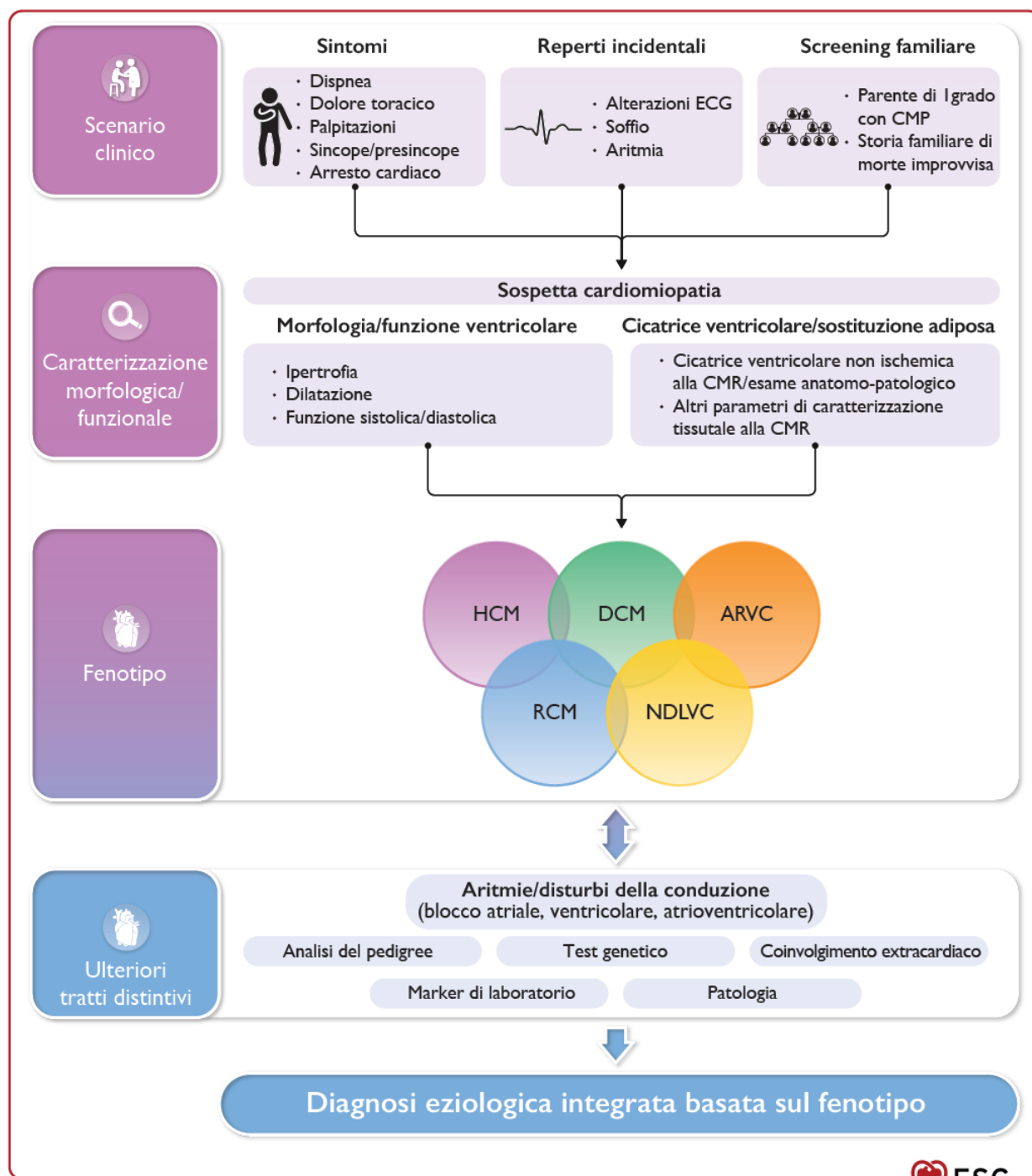


Figura 2. Flow chart diagnostica nel paziente con sospetta cardiomiopatia: dal sospetto clinico agli esami strumentali

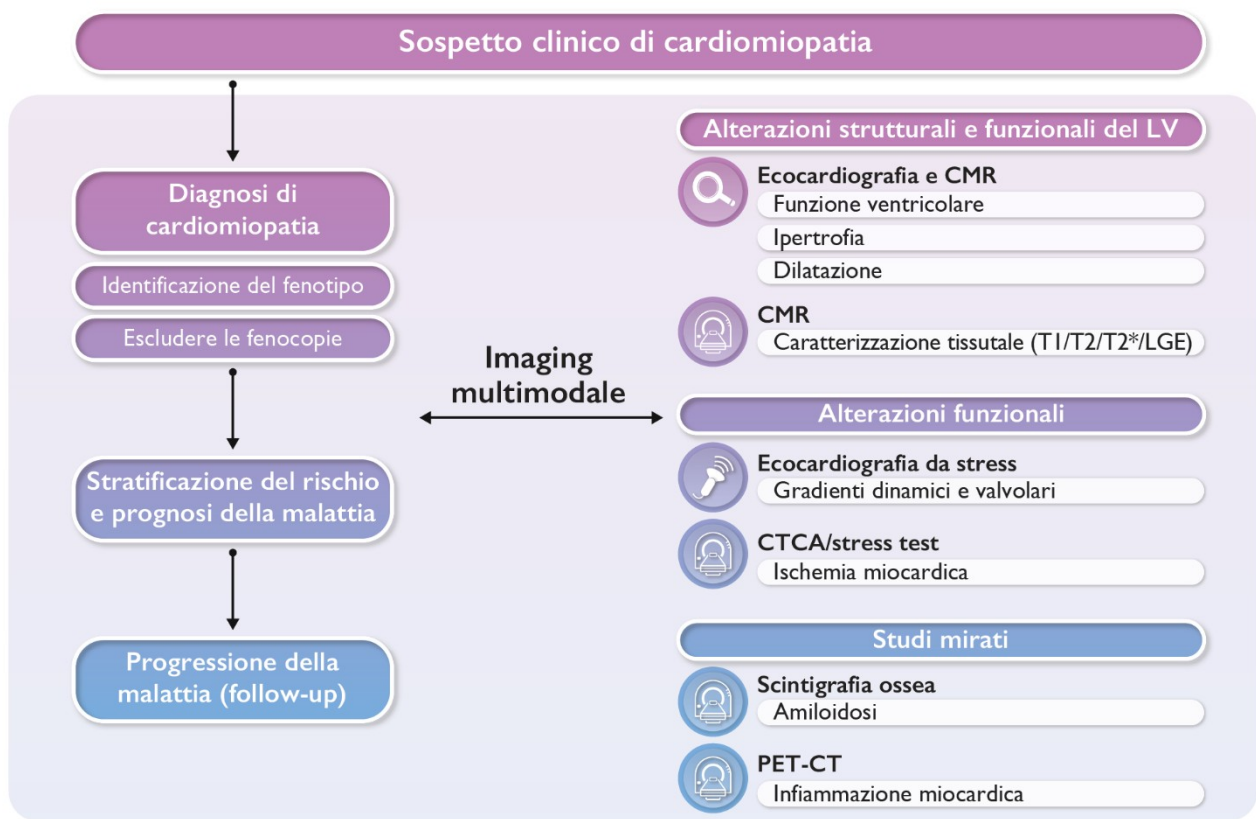


Figura 3. Ruolo della RMC nell'iter diagnostico del paziente con sospetta cardiomiopatia

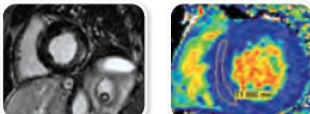
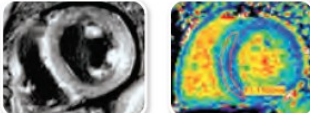
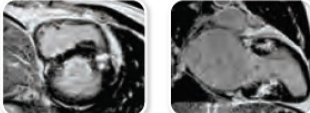
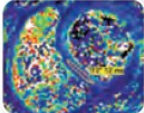
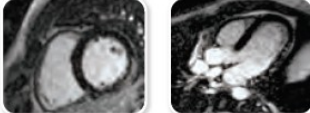
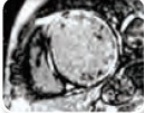
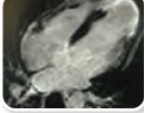
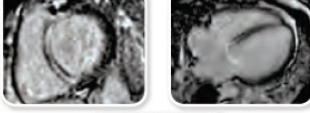
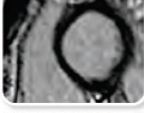
Fenotipo di cardiomiopatia	Reperto	Esempi di CMR	Specifiche patologie da considerare
HCM	LGE posterolaterale e LVH concentrica bassi valori di T1 nativo		Malattia di Anderson-Fabry
	LGE subendocardico diffuso, elevati valori di T1 nativo		Amiloidosi
	Distribuzione medio-parietale a chiazze nelle aree ipertrofiche		HCM sarcomerica
DCM	T2* breve		Emocromatosi
	LGE subepicardico		Post-miocardite
	LGE epicardico a livello della parete laterale		Distrofinopatia
	LGE subepicardico e medio-laterale a livello del setto basale +/- estensione alla parete inferolaterale e ai punti di inserzione del RV		Sarcoidosi
	LGE trasmurale apicale		Malattia di Chagas
NDLVC	Pattern di LGE subepicardico e/o con distribuzione ad anello		Varianti di DSP Varianti di FLNC Varianti di DES
	LGE medio-parietale settale		Laminopatia
ARVC	Infiltrazione fibro-adiposa e LGE (a livello trasmurale del RV + medio-parietale - subepicardico a livello della parete libera del LV)		Varianti desmosomiali
RCM	Obliterazione parziale del LV o apicale del RV + LGE a livello endocardico		EMF/ipereosinofilia

Figura 4. Valutazione della presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica.

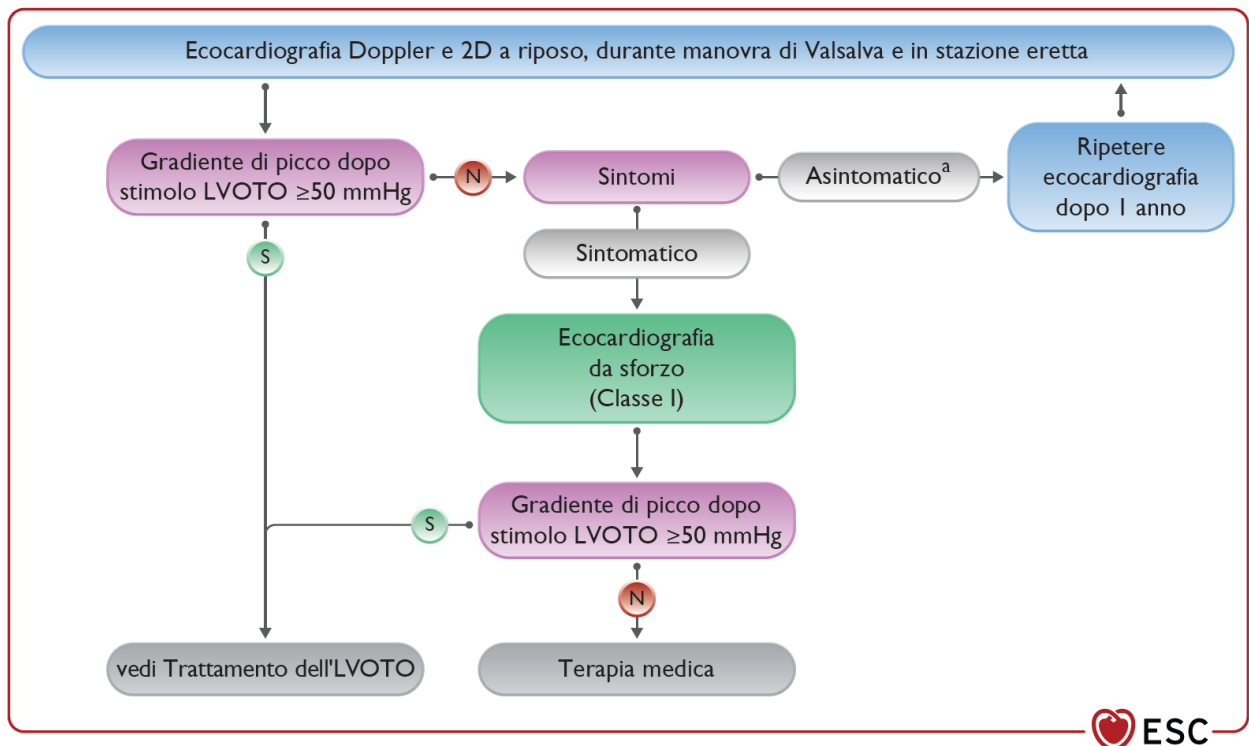


Figura 5. Red flags per il sospetto clinico-strumentale di amiloidosi cardiaca.

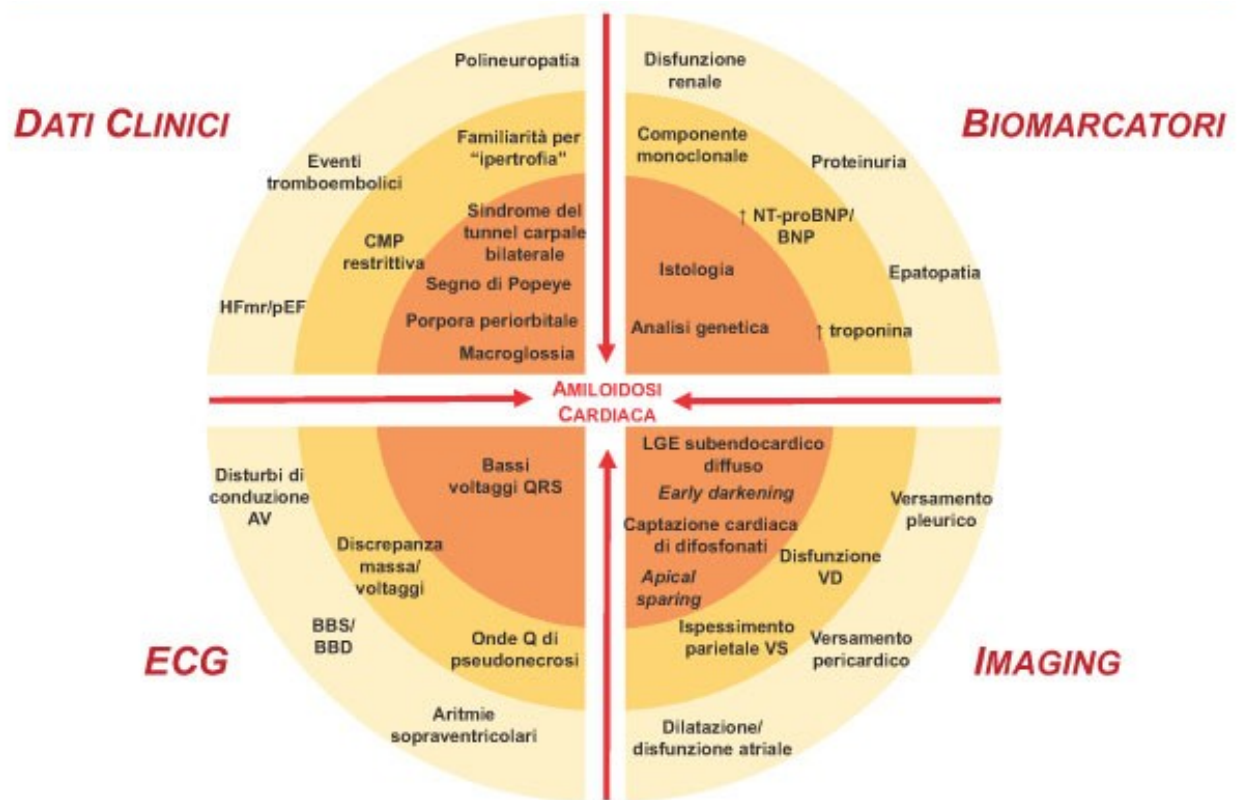


Figura 6. Flow-chart diagnostica nel paziente con sospetta amiloidosi cardiaca.-

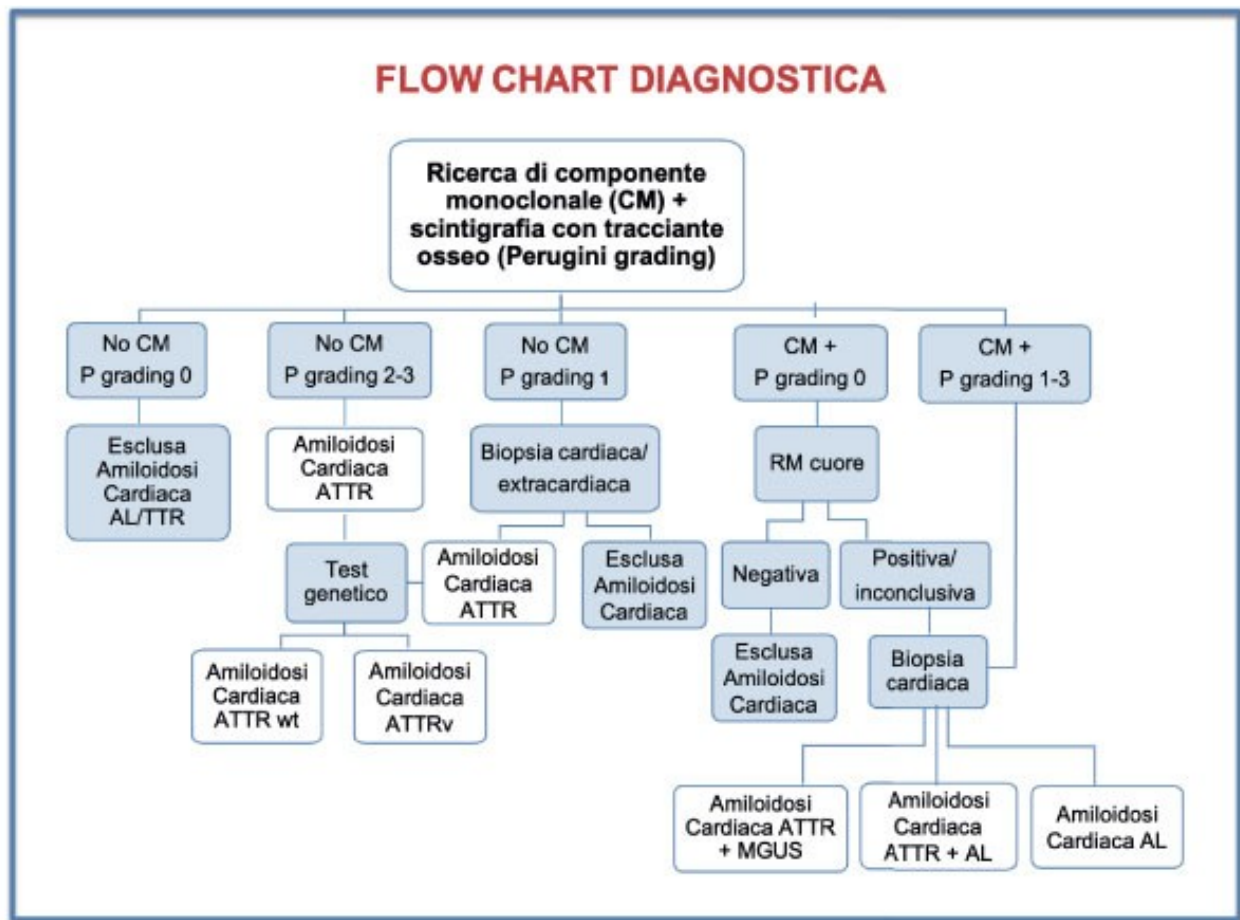
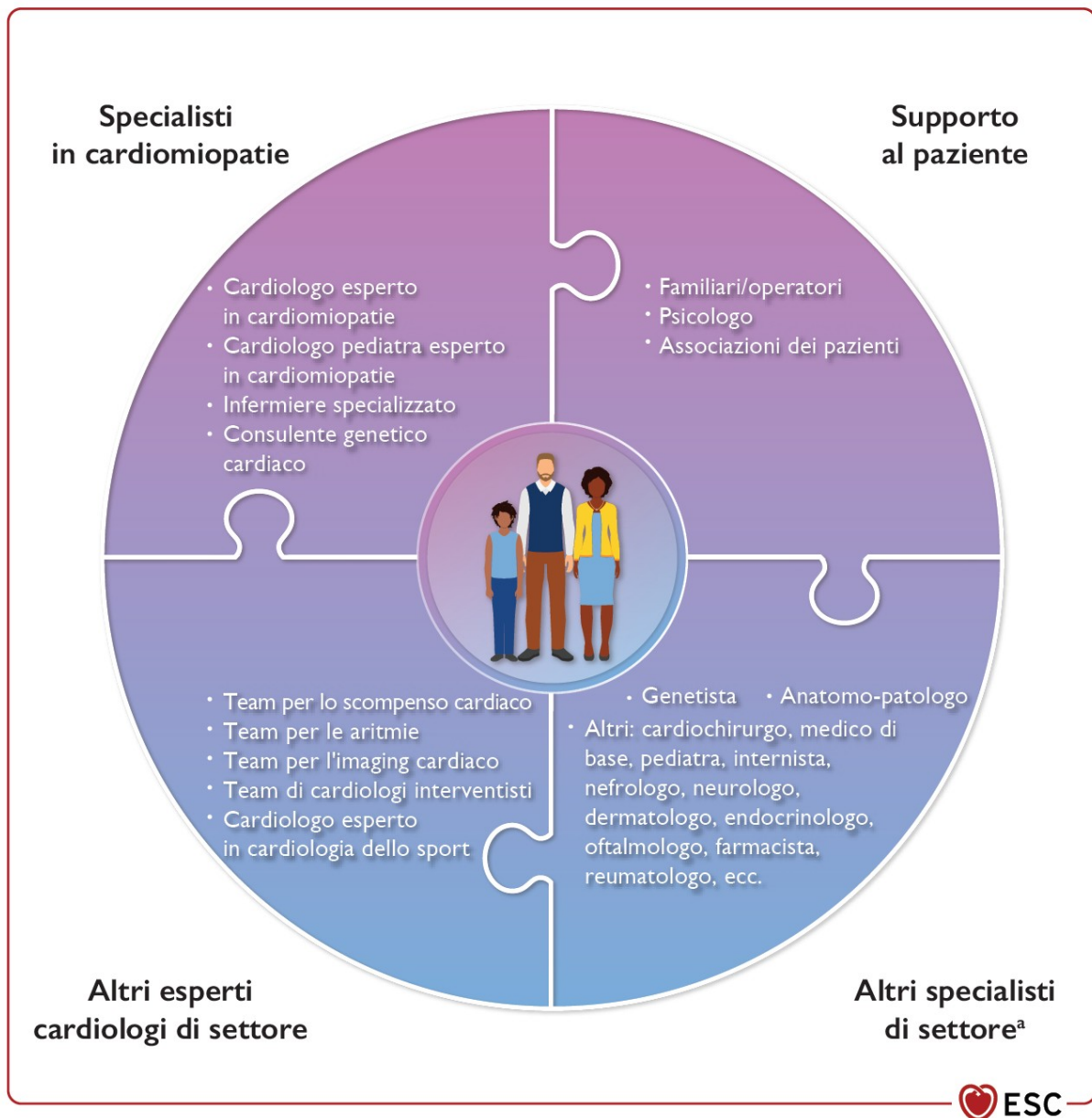


Figura 3. Flow-chart diagnostica di amiloidosi cardiaca in accordo con le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia⁶ che sottolinea l'importanza di eseguire parallelamente scintigrafia con difosfonati e ricerca di componente monoclonale.
AL, amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR, amiloidosi da transtiretina; MGUS, gammopatia monoclonale di significato incerto; RM, risonanza magnetica; wt, wild type; v, variante mutata.

Figura 7. Personale dei CRCMP.



Formulazione dei consigli clinici

Quesito 1.1

Formulazione del quesito

Quale è la attuale definizione di cardiomiopatia?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

Le cardiomiopatie sono patologie del miocardio nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologie valvolari e cardiopatie congenite sufficienti a causare l'anomalia miocardica osservata [1].

Confronto con le linee guida esistenti

- 1.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?
☒ Sì ☐ No

Bibliografia

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loey B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.

Quesito 2.1

Formulazione del quesito

Nel paziente con sospetta cardiomiopatia quale è l'approccio diagnostico da seguire?

Valutazione preliminare

- 1.1 Suggerimento per procedura di screening o di diagnosi?
☐ Screening ☒ Diagnosi
Se "Diagnosi", vai al punto 2.1

Valutazione di impatto clinico

- 2.1 La diagnosi modifica la terapia, la modalità di follow-up o la prognosi? ☒ Sì ☐ No

Specificare:

Una diagnosi precoce di cardiomiopatia può permettere un trattamento specifico precoce che possa prevenire la progressione e le complicanze cliniche maggiori.

- 2.2 Esiste una procedura diagnostica sufficientemente accurata? ☒ Sì ☐ No

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

L'approccio combinato clinico-strumentale integrato da imaging cardiaco avanzato ed analisi genetica, eseguito presso centri di riferimento è l'approccio migliore in termini di efficacia e costi

Valutazione delle procedure alternative

- 3.1 Esistono procedure alternative possibili? ☐ Sì ☒ No

Valutazione di impatto organizzativo

- 4.1 La procedura proposta è costo-efficace? ☒ Sì ☐ No

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

L'approccio clinico-strumentale presso centri specializzati nella diagnosi e cura delle cardiomiopatie è raccomandata dalle attuali linee-guida per minimizzare il ritardo diagnostico-terapeutico.

- 4.3 L'impatto organizzativo della procedura proposta è sostenibile? ☒ Sì ☐ No

Specificare:

L'approccio clinico-strumentale proposto riduce la dispersione diagnostica e risulta pertanto sostenibile da un punto di vista organizzativo, essendo i centri di riferimento già esistenti.

Formulazione del consiglio clinico

Nel paziente con cardiomiopatia l'iter diagnostico inizia in genere con uno dei seguenti scenari clinici:

- Comparsa di sintomi cardiologici
- Risccontro incidentale di anomalie strumentali (ECG, ecocardiogramma, esami di laboratorio)
- Nell'ambito di una valutazione cardiologica nel contesto di una malattia sistemica
- Nell'ambito di uno screening familiare per presenza di CMP in un familiare di primo grado.

Partendo dallo scenario clinico, gli steps successivi sono mirati a evidenziare le caratteristiche morfo-funzionali della cardiomiopatia e quindi a definirne il fenotipo. L'inquadramento diagnostico del paziente con sospetta Cardiomiopatia deve essere articolato nei seguenti passaggi:

- 1) Anamnesi personale e familiare (albero genealogico), valutazione clinica
- 2) Esami di I livello: ECG, Ecocardiogramma, esami di laboratorio, ECG dinamico secondo Holter.
- 3) Esami di II livello: Ecocardiografia avanzata, Risonanza magnetica cardiaca con caratterizzazione tissutale, test enzimatici, esami di medicina Nucleare (PET, Scintigrafia con difosfonati).
- 3) Esami di III livello: analisi genetica, biopsia endomiocardica o di altri tessuti (muscolo scheletrico, grasso periombelicale, renale, altri tessuti)

Confronto con le linee guida esistenti

- 5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sulla procedura?
☒ Sì ☐ No

Le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi e trattamento delle cardiomiopatie suggeriscono un approccio diagnostico incentrato sulla valutazione clinica e sulle metodiche di imaging, con ruolo centrale della Risonanza magnetica cardiaca [1]

- 5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?
☒ Sì ☐ No

Il modello proposto nel consiglio clinico è in linea con le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia [1,2] e con i percorsi esistenti della Regione Toscana su diagnosi genetica e gestione dei pazienti con amiloidosi cardiaca [3,4].

Considerazioni finali

Nel paziente con sospetta Cardiomiopatia è essenziale eseguire una valutazione multiparametrica ed eventualmente multidisciplinare presso centri di riferimento esperti nella diagnosi e cura di queste patologie.

Bibliografia

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
2. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
3. Girolami F, Vergaro G, Pieroni M, Passantino S, Giannotti G, Grippo G, Canale ML, Favilli S, Cappelli F, Olivotto I, Casolo G. Clinical pathway for cardiomyopathies: a genetic testing strategy proposed by ANMCO in Tuscany. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Dec;21(12):926-934.
4. Emdin M, Perfetto F, Aimo A, Vergaro G, Buda G, Cappelli F, Pieroni M, Grippo G, Sorini Dini C, Canale ML, Olivotto I, Cameli M, Casolo G. [Approach to the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis. A consensus document by the Tuscan section of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Tusco-Umbrian section of the Italian Society of Cardiology (SIC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Aug;22(8):621-634.

Quesito 2.2

Formulazione del quesito

La risonanza magnetica cardiaca ha un ruolo centrale nella valutazione del paziente con sospetta cardiomiopatia?

Valutazione preliminare

- 2.1 Suggestore per procedura di screening o di diagnosi?
☐ Screening ☒ Diagnosi

Valutazione di impatto clinico

- 2.1 La diagnosi modifica la terapia, la modalità di follow-up o la prognosi? ☒ Sì ☐ No

- 2.2 Esiste una procedura diagnostica sufficientemente accurata? ☒ Sì ☐ No

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):

☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

La risonanza magnetica cardiaca la RMC, rappresenta un momento centrale del percorso diagnostico, in quanto fornisce una caratterizzazione tissutale che in molti casi indirizza il tipo ed il timing di altri eventuali esami di II livello e degli esami di III livello [1-3].

Valutazione delle procedure alternative

- 3.1 Esistono procedure alternative possibili? ☐ Sì ☒ No

Valutazione di impatto organizzativo

- 4.1 La procedura proposta è costo-efficace? ☒ Sì ☐ No

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):

☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

L'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca può indirizzare l'iter diagnostico riducendo i tempi della diagnosi e della cura [1,3].

- 4.3 L'impatto organizzativo della procedura proposta è sostenibile? ☒ Sì ☐ No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Specificare:

La risonanza magnetica cardiaca è oggi eseguibile presso molti centri. È auspicabile che nel sospetto di cardiomiopatia l'esame venga eseguito preferenzialmente presso i centri di riferimento.

Formulazione del consiglio clinico

La risonanza magnetica cardiaca è al centro della valutazione diagnostica del paziente con sospetta cardiomiopatia. Per una resa diagnostica migliore, l'esame dovrebbe essere eseguito presso centri esperti nella metodica e nella diagnosi delle cardiomiopatie

Confronto con le linee guida esistenti

- 5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sulla procedura?

☒ Sì ☐ No

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia pongono la caratterizzazione tissutale mediante risonanza magnetica cardiaca al centro della valutazione diagnostica del paziente con sospetta cardiomiopatia [4].

- 5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

☒ Sì ☐ No

Bibliografia

1. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, Marchi A, Pradella S, Cardim N, Bogaert J, Olivetto I. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr;39(4):793-809.
2. Castrichini M, De Luca A, De Angelis G, Neves R, Paldino A, Dal Ferro M, Barbatì G, Medo K, Barison A, Grigoratos C, Gigli M, Stolfo D, Brun F, Groves DW, Quaife R, Eldemire R, Graw S, Addison J, Todiere G, Gueli IA, Botto N, Emdin M, Aquaro GD, Garmany R, Pereira NL, Taylor MRG, Ackerman MJ, Sinagra G, Mestroni L, Giudicessi JR, Merlo M. Magnetic Resonance Imaging Characterization and Clinical Outcomes of Dilated and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 14;83(19):1841-1851.
3. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Keramida K, Ben Gal T, Dorbala S, Todiere G, Cameli M, Barison A, Bayes-Genis A, von Bardeleben RS, Bucciarelli-Ducci C, Delgado V, Mordi IR, Seferovic P, Savarese G, Čelutkienė J, Rapezzi C, Emdin M, Coats A, Metra M, Rosano G. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023 Sep;25(9):1493-1506.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.

Quesito 2.3

Formulazione del quesito

La analisi genetica è rilevante nella valutazione del paziente con sospetta cardiomiopatia?

Valutazione preliminare

- 1.1 Suggerimento per procedura di screening o di diagnosi?
☐ Screening ☒ Diagnosi

Valutazione di impatto clinico

- 2.1 La diagnosi modifica la terapia, la modalità di follow-up o la prognosi? ☒ Sì ☐ No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Specificare:

La analisi genetica negli ultimi anni ha acquisito una valenza non solo diagnostica ma anche prognostica e terapeutica. Vi sono delle varianti genetiche associate ad una evoluzione clinica più sfavorevole che richiedono un trattamento più aggressivo ed un follow-up più stretto. Analogamente, vi sono alcune terapie che possono essere prescritte solo in presenza di una diagnosi genetica o di una specifica variante genetica. La analisi genetica permette inoltre lo screening dei familiari e possibili diagnosi precoci.

- 2.2 Esiste una procedura diagnostica sufficientemente accurata? ☒ Sì ☐ No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

La analisi genetica, come indicato nel "Percorso clinico per la diagnosi genetica della Cardiomiopatia" della Regione Toscana, deve essere eseguita presso centri di riferimento con esperienza in Cardiogenetica. In tali centri dedicati allo studio genetico delle cardiomiopatie la stretta collaborazione tra vari specialisti, in particolare il cardiologo, il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, garantiscono la corretta esecuzione, interpretazione e comunicazione al paziente del test. È molto importante che vengano rispettate le indicazioni all'esecuzione del test e che il test sia eseguito correttamente. Di particolare importanza è la esecuzione di una consulenza genetica pre-test e post-test. [1,2]

Valutazione di impatto organizzativo

- 4.1 La procedura proposta è costo-efficace? ☒ Sì ☐ No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

Una organizzazione in rete dei centri regionali con dei centri di riferimento per la analisi genetica nei pazienti con sospetta cardiomiopatia permette di snellire ed omogenizzare l'accesso dei pazienti alla analisi genetica.

- 4.2 La procedura proposta è più costo-efficace di eventuali procedure alternative? ☒ Sì ☐ No

- 4.3 L'impatto organizzativo della procedura proposta è sostenibile? ☒ Sì ☐ No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Specificare:

Una corretta valutazione genetica del paziente con cardiomiopatie possa essere eseguita in centri di riferimento con esperienza in tale tipo di attività. È auspicabile che tali centri vengano ufficialmente accreditati a livello regionale per certificarne la qualità ed autorevolezza diagnostica.

Formulazione del consiglio clinico

La analisi genetica è parte integrante del percorso diagnostico nella maggior parte delle cardiomiopatie ed ha una rilevanza diagnostica, prognostica e terapeutica. Una corretta valutazione genetica deve essere accompagnata da una consulenza genetica pre-test e post-test eseguita in centri specializzati in Cardiogenetica.

Confronto con le linee guida esistenti

- 5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sulla procedura?
☒ Sì ☐ No
Se Sì, specificare:

Le linee guida ESC sulla diagnosi e trattamento delle Cardiomiopatie, specificano indicazioni e modalità di esecuzione del test genetico nel paziente con sospetta cardiomiopatia adulto e pediatrico, nonché le indicazioni allo screening genetico dei familiari. [3]

- 5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?
☒ Sì ☐ No

Bibliografia

1. Girolami F, Vergaro G, Pieroni M, Passantino S, Giannotti G, Grippo G, Canale ML, Favilli S, Cappelli F, Olivetto I, Casolo G. Clinical pathway for cardiomyopathies: a genetic testing strategy proposed by ANMCO in Tuscany. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Dec;21(12):926-934.
2. McGurk KA, Zhang X, Theotokis P, Thomson K, Harper A, Buchan RJ, Mazaika E, Ormondroyd E, Wright WT, Macaya D, Pua CJ, Funke B, MacArthur DG, Prasad SK, Cook SA, Allouba M, Aguib Y, Yacoub MH, O'Regan DP, Barton PJR, Watkins H, Bottolo L, Ware JS. The penetrance of rare variants in cardiomyopathy-associated genes: A cross-sectional approach to estimating penetrance for secondary findings. *Am J Hum Genet*. 2023 Sep 7;110(9):1482-1495. doi:3.
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen

S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.

Interventi terapeutici e di prevenzione

Quesito 3.1

Formulazione del quesito

Esistono terapie specifiche per le diverse forme di cardiomiopatia?

Valutazione del profilo clinico

- 1.1 L'intervento terapeutico è efficace? ☒ Sì ☐ No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi di trial ☒ Singolo trial
☐ Metanalisi di studi osservazionali
☐ Singolo studio osservazionale
☐ Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Sono già disponibili od in via di sperimentazione numerose terapie specifiche per i diversi tipi di cardiomiopatia [1-8]. L'efficacia di queste terapie è stata testata in trials clinici randomizzati. Molte di queste terapie sono prescrivibili con piano terapeutico nazionale o regionale presso i centri

- 1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato?
☒ Sì ☐ No

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☒ Metanalisi di trial ☒ Singolo trial
☒ Metanalisi di studi osservazionali
☐ Singolo studio osservazionale
☐ Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Per tutte le nuove terapie specifiche, è stata valutata la sicurezza in studi di fase 2-3. Sono inoltre in corso studi real-world e registri di malattia per monitorare eventuali problemi di sicurezza od effetti indesiderati non rilevati nei trials.

- 1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?
☒ Sì ☐ No
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi di trial ☐ Singolo trial
☒ Metanalisi di studi osservazionali
☐ Singolo studio osservazionale
☐ Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

La disponibilità di terapie specifiche ha indirettamente migliorato la accuratezza diagnostica per molte cardiomiopatie, in quanto la diagnosi ha un'immediata ricaduta terapeutica.

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

- 2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili?
☐ Sì ☒ No
Se "No", passare al punto 3.1

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico

- 3.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace?
☒ Sì ☐ No

☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

Molte delle nuove terapie disponibili sono costose, ma la valutazione costo-efficacia deve tenere conto delle complicità maggiori e delle potenziali disabilità che queste terapie possono prevenire. Inoltre, considerando che molte cardiomiopatie colpiscono pazienti giovani, queste terapie hanno un maggior impatto socio-economico.

- 3.3 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico proposto è sostenibile? ☒ Sì ☐ No

Specificare:

La prescrizione di nuove terapie specifiche è in genere appannaggio dei centri di riferimento. Il sistema è attualmente sostenibile ma in previsione di un numero crescente di nuove terapie, potrebbero verificarsi problemi organizzativi, rendendo necessaria una parziale decentralizzazione delle prescrizioni anche ai centri di rete.

Formulazione del consiglio clinico

Una diagnosi eziologica delle diverse forme di cardiomiopatia può permettere una terapia specifica che va ad interferire con i meccanismi fisiopatologici della malattia, modificandone la storia naturale.

Confronto con le linee guida esistenti

- 5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento terapeutico?
☒ Sì ☐ No
Se Sì, specificare:

Le attuali linee guida Europee sulle Cardiomiopatie enfatizzano la ricerca di una diagnosi eziologica nell'ambito dei diversi fenotipi, per permettere una terapia di precisione.

- 5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?
☒ Sì ☐ No

Bibliografia

1. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J*. 2024 Apr 21;45(16):1395-1409.
2. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, Argirò A, Brambatti M, Bui Q, Caspi O, de Frutos F, Greenberg B, Ho CY, Kaski JP, Olivotto I, Taylor MRG, Yesso A, Garcia-Pavia P, Adler ED. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Oct 17;82(16):1628-1647.
3. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J*. 2023 Feb 21;44(8):656-667.
4. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769.
5. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, Choudhury L, Claggett B, Coats CJ, Düngen HD, Garcia-Pavia P, Hagège AA, Januzzi JL, Lee MMY, Lewis GD, Ma CS, Michels M, Olivotto I, Oreziak A, Owens AT, Spertus JA, Solomon SD, Tfelt-Hansen J, van Sinttruije M, Veselka J, Watkins H, Jacoby DL, Heitner SB, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wohltman A, Abraham TP; SEQUOIA-HCM Investigators. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 May 30;390(20):1849-1861.
6. 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 European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):512-526.
7. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
8. Argiro A, Bui Q, Hong KN, Ammirati E, Olivotto I, Adler E. Applications of Gene Therapy in Cardiomyopathies. *JACC Heart Fail*. 2024 Feb;12(2):248-260.

Interventi organizzativi

Quesito 4.1

Se "No", passare al punto 3.1

Formulazione del quesito

Quali vantaggi può offrire la organizzazione di una Rete Regionale in termini di diagnosi e cura dei pazienti con cardiomiopatia?

Valutazione dell'impatto clinico dell'intervento organizzativo

- 1.1 L'intervento organizzativo è capace di migliorare la qualità delle cure? ☒ Sì ☐ No
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi di trial ☐ Singolo trial
☐ Metanalisi di studi osservazionali
☐ Singolo studio osservazionale
☐ Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

La presenza di Centri di Riferimento per le Cardiomiopatie (CRCMP) è essenziale per la gestione dei casi complessi che presentano difficoltà diagnostiche e/o terapeutiche e che richiedono competenze disponibili solo in centri ad alto volume, quale ad esempio le metodiche di imaging avanzato e la analisi genetica. I cardiologi generali per pazienti adulti e pediatrici possono tuttavia rivestire un ruolo chiave nella diagnosi, gestione e follow-up dei pazienti con cardiomiopatia, soprattutto se a minor grado di complessità. La creazione di una rete regionale Toscana per le Cardiomiopatie è essenziale per garantire a tutti i cittadini le stesse opportunità di diagnosi e di accesso alle cure. Una rete regionale favorisce non solo i rapporti tra i CRCMP ed i centri periferici, ma anche la collaborazione clinica e scientifica tra i diversi CRCMP regionali e nazionali. È altresì essenziale che i CRCMP facciano parte di reti nazionali ed internazionali come lo European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) [1]

Queste reti consentono ai medici e agli operatori sanitari di condividere le informazioni su queste patologie, a beneficio dei pazienti affetti da cardiomiopatia.

- 1.2 L'intervento organizzativo ha effetti negativi su aspetti specifici della qualità delle cure? ☐ Sì ☒ No
Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):
☐ Metanalisi di trial ☐ Singolo trial
☐ Metanalisi di studi osservazionali
☐ Singolo studio osservazionale
☐ Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

La organizzazione in Rete favorisce un accesso più rapido alla diagnosi e alle cure a tutti i cittadini.

Confronto con modalità organizzative alternative

- 2.1 Esistono modalità organizzative alternative possibili?
☐ Sì ☒ No

Valutazione di impatto dell'intervento organizzativo

- 3.1 L'intervento organizzativo proposto è costo-efficace?
☒ Sì ☐ No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):

☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☐ Parere esperti

Specificare:

L'organizzazione in Rete, favorendo l'accorciamento dei tempi che intercorrono tra l'esordio clinico e la diagnosi, nonché all'eventuale terapia specifica, riduce il rischio di complicanze cliniche e della morbidità e mortalità dei pazienti con un impatto socio-economico positivo.

- 3.2 L'intervento organizzativo proposto è più costo-efficace di eventuali modalità organizzative alternative?

☒ Sì ☐ No

(solo nel caso che esistano procedure alternative)

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente (derivante da ricerca sistematica della letteratura):

☐ Metanalisi ☐ Singolo studio ☒ Parere esperti

Specificare:

Un'attività non in rete rischia di esporre molti pazienti ad un ritardo diagnostico e terapeutico.
L'organizzazione in Rete, inoltre, favorisce lo sviluppo di competenze anche nei centri della rete collegati ai centri di riferimento.

- 3.3 L'intervento organizzativo proposto è sostenibile?

☒ Sì ☐ No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Specificare:

L'organizzazione in Rete proposta è sostenibile, in quanto in Toscana esistono già centri di riferimento per le Cardiomiopatie ai quali afferiscono pazienti da altre strutture ospedaliere ed ambulatoriali regionali. Il percorso deve essere standardizzato secondo il modello proposto.

Formulazione del consiglio organizzativo

La creazione di una Rete Regionale per le Cardiomiopatie garantisce l'accesso ai percorsi diagnostici avanzati ed alle cure specifiche a tutti i pazienti. La collaborazione tra centri di Rete e Centri di Riferimento regionali favorisce la formazione dei professionisti e della ricerca clinica nell'ambito di networks regionali, nazionali ed internazionali.

Confronto con le linee guida esistenti

- 4.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento organizzativo?

☒ Sì ☐ No

Se Sì, specificare:

Le recenti Linee Guida Europee sulla diagnosi e trattamento delle Cardiomiopatie [2] raccomandano fortemente di adottare un approccio assistenziale condiviso tra specialisti in cardiomiopatie e centri di cardiologia pediatrica e generale per adulti.

- 5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

☒ Sì ☐ No

Considerazioni finali

Le Cardiomiopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie del muscolo cardiaco, spesso con una eziologia genetica, che complessivamente colpiscono un numero molto significativo di pazienti spesso in età giovanile od anche pediatrica. Lo sviluppo delle conoscenze sui meccanismi di malattia e delle metodiche di imaging e di analisi genetica, ha portato ad un miglioramento delle capacità diagnostiche ed allo sviluppo di terapie specifiche per i diversi tipi di cardiomiopatia. È pertanto necessaria una organizzazione in rete con centri di riferimento e centri periferici, per garantire accesso alla diagnosi ed alla cura a tutti pazienti, favorendo al tempo stesso la ricerca e la formazione dei professionisti coinvolti.

Bibliografia

1. (<https://guardheart.ern-net.eu>).
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.