

Cardiomyopathies Matter

Una roadmap per migliorare la diagnosi e
l'assistenza dei pazienti con cardiomiopatia in Italia.



Cardiomyopathies
Matter

Cardiomyopathies Matter è finanziato da Bristol Myers Squibb. Il presente documento è di natura non promozionale. Nulla di quanto qui riportato intende costituire, né deve essere interpretato come una promozione di Bristol Myers Squibb e delle sue affiliate o di uno qualsiasi dei suoi prodotti e/o agenti.

Citazione consigliata: Cardiomyopathies Matter. Una roadmap per migliorare la diagnosi e l'assistenza dei pazienti con cardiomiopatia in Italia. Marzo 2024 (disponibile su cardiomyopathiesmatter.org).

www.cardiomyopathiesmatter.org

Marzo 2024



Autori

Questa pubblicazione è stata prodotta con il contributo dei seguenti esperti.

Cardiologi

Prof. Franco Cecchi

Presidente Associazione Italiana Cardiomiopatie (AICARM APS). Già Professore di Cardiologia Università di Firenze, e Responsabile del Centro di riferimento cardiomiopatie della Regione Toscana

Prof. Iacopo Olivotto

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze. Responsabile della cardiologia pediatrica e di transizione, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

Prof. Gianfranco Sinagra

Professore di Cardiologia, Università degli Studi di Trieste, Direttore del Dipartimento cardiotoracovascolare ASUGI, Presidente eletto Società Italiana di Cardiologia

Rappresentanti dei pazienti

Ing. Matteo Pincioli

Presidente del Consiglio dei pazienti affetti da cardiomiopatia, Global Heart Hub, in rappresentanza di AICARM APS.

Hanno collaborato alla realizzazione la Dr.ssa Alessia Argirò, Assegnista di Ricerca presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università di Firenze e la Dr.ssa Maddalena Rossi, Cardiologa, Dottoranda di Ricerca Università degli Studi di Trieste.

Indice

CardiomyopathiesMatter	1
Autori	3
Prefazione	5
1. Introduzione	7
2. Comprendere le cardiomiopatie	8
2.1 Quanto sono comuni?	8
2.2 Sintomi e complicanze	9
2.3 Il costo delle cardiomiopatie.....	10
3. Sfide attuali e future: dalla diagnosi precoce alle nuove soluzioni terapeutiche	11
3.1 L'importanza della diagnosi precoce	11
3.2 Screening familiare.....	12
3.3 Percorsi assistenziali dedicati.....	13
3.4 Nuove sfide: risonanza magnetica cardiaca e test genetico	15
3.5 Terapia.....	16
4. Affrontare le esigenze dei pazienti	18
4.1 Le esigenze dei pazienti a livello europeo.....	18
4.2 Le esigenze dei pazienti a livello italiano ed AICARM APS	18
4.3 Testimonianze dei pazienti	20
5. Ricerca e innovazione	23
6. Bibliografia	25

Prefazione



Elena Murelli, Senatrice

Presidente dell'intergruppo parlamentare malattie cardio cerebro vascolari

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano ad oggi la principale causa di morte nel nostro Paese e sono uno dei principali motivi di ricovero ospedaliero.

Tra queste patologie, le cardiomiopatie sono spesso a trasmissione ereditaria e possono portare allo sviluppo di aritmie, scompensi cardiaci e morti improvvise, soprattutto giovanili.

Infatti, le cardiomiopatie possono essere diagnosticate in tutte le età, più raramente alla nascita ed in età pediatrica, più spesso in età adulta ed anche nelle persone anziane.

Anche se non è noto il peso specifico delle cardiomiopatie nel bilancio sanitario italiano, esse rappresentano una delle cause principali di scompenso cardiaco che è attualmente la terza causa di ricovero ospedaliero nel nostro Paese.

Da questo scenario e considerata l'incidenza nel nostro Paese, urge un intervento di sensibilizzazione e informazione su queste patologie. Infatti, permangono criticità in una diagnosi tempestiva e accurata a cui purtroppo si lega il carattere ereditario di questa malattia.

Politiche mirate e investimenti sono fondamentali per affrontare le cardiomiopatie e il carico che queste patologie comportano per i pazienti e le loro famiglie. Una diagnosi precoce, un'adeguata presa

in carico e la promozione di terapie innovative sono le direttrici su cui dobbiamo lavorare.

A livello europeo si sta sviluppando un percorso per affrontare le sfide principali e i bisogni insoddisfatti per la cura delle cardiomiopatie e si lavora per un piano d'azione per la salute cardiovascolare.

Anche a livello nazionale, stiamo lavorando per aumentare l'attenzione su questa area di patologia e sulle necessità dei pazienti e dei loro *caregiver* tramite un Tavolo di lavoro ministeriale, aperto alle più importanti società scientifiche, alle associazioni dei pazienti e agli esperti del settore, per elaborare un Piano Nazionale per queste patologie. Questo serve per la creazione di una rete di riferimento, identificare percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA), prevedere interventi di formazione ed informazione, di promozione della ricerca scientifica e di prevenzione volti ad attuare strategie per l'identificazione di famiglie e/o popolazioni a rischio.

Pertanto, il progetto Cardiomyopathies Matter rappresenta uno strumento chiave sia per informare l'opinione pubblica su queste patologie e al contempo ispirare i lavori dell'intergruppo parlamentare sulle malattie cardio, cerebro e vascolari che sono lieta di presiedere.

1. Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano ad oggi la principale causa di morte in Italia, responsabili del 35,8% di tutti i decessi (32,5% nei maschi e 38,8% nelle femmine)¹. In particolare, i dati ISTAT mostrano come tra ischemie, infarti, scompenso cardiaco, per malattie del cuore e cerebrovascolari muoiano più di 230mila persone all'anno¹. Queste malattie sono uno dei principali motivi di ricovero ospedaliero e capitoli della spesa sanitaria.

Le cardiomiopatie sono un gruppo di malattie spesso familiari, con trasmissione ereditaria, che possono essere diagnosticate in tutte le età, più raramente alla nascita ed in età pediatrica, più spesso in età adulta ed anche nelle persone anziane.

Sono responsabili di buona parte delle morti improvvise giovanili (prima dei 50 anni), di aritmie, scompenso cardiaco ed anche di trapianto di cuore.

Il progetto *Cardiomyopathies Matter*, partendo dal livello europeo per declinarsi nei singoli Paesi membri, mira a sensibilizzare l'opinione pubblica sulle cardiomiopatie e a garantire che esse ricevano l'attenzione politica che meritano da parte dei decisori pubblici del sistema sanitario nazionale e dai canali di diffusione di informazioni a livello europeo e nazionale.

Obiettivi

Il presente documento:

- spiega le cardiomiopatie e il loro impatto sui pazienti, le loro famiglie, i sistemi sanitari e la società;
- identifica le sfide principali e le esigenze insoddisfatte lungo tutto il percorso di cura del paziente, con particolare attenzione alla diagnosi precoce, alla gestione ottimale della malattia, alla responsabilizzazione del paziente, con uno sguardo alla ricerca e all'innovazione;
- fornisce inoltre degli indirizzi di policy e una serie di indicazioni utili per il legislatore e gli stakeholder istituzionali di rilievo nazionale per affrontare queste sfide e migliorare la presa in carico dei pazienti affetti da questa patologia.

2. Comprendere le cardiomiopatie

2.1 Quanto sono comuni?

Le cardiomiopatie sono malattie primitive del muscolo cardiaco, quindi non secondarie a cause coronariche, valvolari o ipertensive. Complessivamente hanno una elevata prevalenza, stimata complessivamente di circa 6 per mille nella popolazione generale e sono quindi un'importante causa di mortalità e morbilità nel nostro paese².

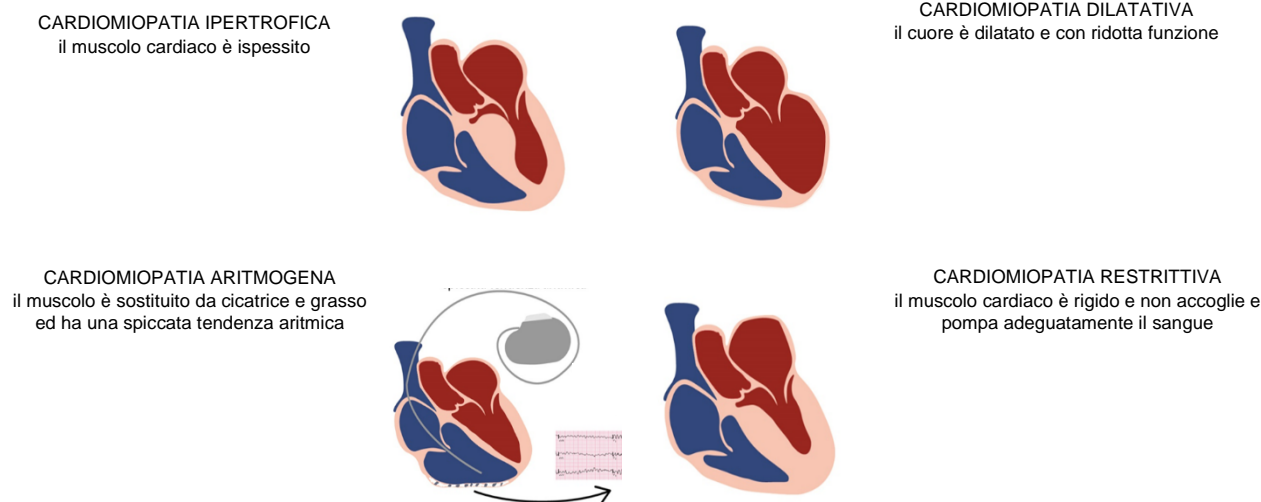
Benché il numero dei pazienti diagnosticati nel tempo stia incrementando (Tabella 1: prevalenza delle cardiomiopatie), queste patologie risultano ancora ampiamente sotto diagnosticate e la stima di prevalenza dei pazienti affetti è destinata a crescere. Queste patologie possono presentarsi a tutte le età, ma spesso coinvolgono la popolazione giovane e, nelle forme più severe, anche i bambini².

TABELLA 1. Prevalenza delle cardiomiopatie (esclusa la cardiomiopia alcolica)².

Fenotipo Cardiopatia	Adulti	Bambini
Ipertrofica (CMI)	Prevalenza 0.2%	Incidenza: 0.002 – 0.005% Prevalenza: 0.029%
Dilatativa familiare (CMD)	Prevalenza 0.036 – 0.400%	Incidenza: 0.003 – 0.006% Prevalenza: 0.038 – 0.046%
Aritmogena (CMA)	Prevalenza 0.078%	Molto rare. Da determinarsi in bambini più grandi e adolescenti.
Restrittiva (CMR)	Rare	Incidenza: 0.0003%

Le principali cardiomiopatie esistenti sono: la cardiomiopia ipertrofica, la cardiomiopia dilatativa, la cardiomiopia aritmogena e la cardiomiopia restrittiva.

FIGURA 1. Prevalenza delle cardiomiopatie (esclusa la cardiomiopia alcolica)².



La **cardiomiopia ipertrofica** (CMI) è la più frequente cardiomiopia ereditaria. Ha una prevalenza di circa il 2 per mille nella popolazione generale e si caratterizza per un ispessimento delle pareti del cuore, definito "ipertrofia". La principale causa è rappresentata dalla presenza di mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del muscolo cardiaco, definite "sarcomeriche". Il paziente ha una probabilità del 50% di trasmettere il gene che causa l'ipertrofia ai figli. Se l'ipertrofia è tale da ostruire il flusso di sangue che viene iniettato in circolo, la Cardiomiopia ipertrofica viene definita "ostruttiva".

La presenza di ispessimento del ventricolo sinistro caratterizza anche diverse altre cardiomiopatie, come l'amiloidosi cardiaca e la malattia di Fabry, per le quali recentemente sono state scoperte nuove terapie, le glicogenosi e le forme associate a Sindromi (es. Sindrome di Noonan).

L'amiloidosi cardiaca è dovuta all'accumulo a livello miocardico di sostanza dura e insolubile definita sostanza amiloide. Può essere dovuta all'invecchiamento, alla presenza di una mutazione genetica o di una malattia ematologica. In precedenza, ampiamente sotto diagnosticata, adesso l'amiloidosi cardiaca è riconosciuta negli anziani come un'importante causa di sviluppo di scompenso cardiaco e di mortalità³.

La malattia di Fabry è una Cardiomiopia molto rara, dovuta alla carenza di un enzima deputato alla rimozione di lipidi che quindi si accumulano all'interno del cuore determinando disfunzione cardiaca e aritmie. Le complicanze della patologia sono molteplici e possono colpire altri distretti oltre al cuore, includendo lo sviluppo di ictus, danno renale, disturbi gastrointestinali⁴.

La **cardiomiopia dilatativa** (CMD) si caratterizza per ridotta funzione contrattile del cuore, che per fornire un'adeguata quantità di sangue all'organismo si dilata progressivamente raggiungendo dimensioni anche due volte la norma. Ha una prevalenza stimata fino al 4 per mille e può essere dovuta a diverse varianti patogenetiche, farmaci cardiotossici, sostanze tossiche come alcool e cocaina, malattie immunitarie ed endocrine.

La **cardiomiopia aritmogena** (CMA) è meno frequente, con una prevalenza stimata di circa 0.5 per mille e si caratterizza per una spiccata tendenza a sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco fino all'arresto cardiaco e a "morte improvvisa". È una causa di morte frequente negli atleti. Questa condizione è dovuta a varianti in diversi geni identificate negli ultimi anni. Può risultare invalidante per i pazienti affetti, che possono essere costretti, ad esempio, a sospendere l'attività sportiva, un fattore di rischio per la progressione della patologia. Spesso necessitano di defibrillatori impiantabili (ICD) per la protezione da aritmie pericolose, che possono portare all'arresto cardiaco⁵.

Nella **cardiomiopia restrittiva** (CMR) il cuore risulta rigido e di piccole dimensioni, e non riesce quindi ad accogliere e pompare sangue adeguatamente. È una condizione rara nella popolazione caucasica, più frequente in alcune popolazioni africane. È molto severa soprattutto quando insorge nei bambini ed origina da varianti genetiche.

2.2 Sintomi e complicanze

I pazienti con cardiomiopia possono presentare sintomi invalidanti quali affanno nelle attività quotidiane, debolezza, dolore al petto, palpitazioni e perdita di conoscenza (sincope), con una importante compromissione della qualità della vita⁶. Le complicanze legate a questo tipo di patologie possono essere gravi e includono lo scompenso cardiaco, lo sviluppo di aritmie come fibrillazione atriale, fino ad aritmie ventricolari che possono determinare l'arresto cardiaco.

Nello scompenso cardiaco il cuore risulta disfunzionante e non riesce a fornire la quantità di sangue necessaria alle funzioni dell'organismo. La classificazione stabilita dalla New York Heart Association (NYHA) ed adottata a livello internazionale ne identifica quattro classi funzionali di gravità crescente (classe I, II, III o IV), in rapporto alle attività che il paziente affetto è in grado di compiere (Tabella 2)⁷.

Il trattamento di questa condizione necessita di terapie farmacologiche specifiche, in alcuni casi di interventi cardiocirurgici fino al trapianto cardiaco.

Le aritmie sono disturbi del ritmo cardiaco e la più frequente nelle cardiomiopatie è la fibrillazione atriale. Nella fibrillazione atriale si verifica un aumentato rischio di formazione di coaguli del sangue che possono determinare la comparsa di eventi avversi quali l'ischemia cerebrale ("ictus"). Più raramente si possono verificare aritmie minacciose, come tachicardia e fibrillazione ventricolare, che possono determinare l'arresto cardiaco e morte improvvisa, se non vengono interrotte da un defibrillatore esterno (DAE) o un ICD, mediante una scarica elettrica.

Le cardiomiopatie sono un'importante causa di morte improvvisa nei giovani atleti⁸, eventi rari ma drammatici, che possono essere potenzialmente evitabili con una diagnosi precoce di queste condizioni. Infatti, nella Regione Veneto, è stato dimostrato che l'interruzione dell'attività agonistica dopo una valutazione cardiologica mirata negli atleti, ha determinato una riduzione dei casi di morte improvvisa di circa 10 volte⁹. Una attività non agonistica può invece essere consentita, se prescritta in modo da rispettare la capacità funzionale e il rischio di ciascun individuo.

Le cardiomiopatie sono patologie con un alto impatto in termini di qualità della vita, morbilità e mortalità nei pazienti. La trasmissione ereditaria solitamente coinvolge altri membri della famiglia, sia ascendenti che discendenti, che necessitano di valutazioni ripetute nel tempo. Anche per questo presentano caratteristiche peculiari rispetto alle altre patologie cardiovascolari e necessitano di un percorso diagnostico e terapeutico mirato.

TABELLA 2. La classificazione NYHA⁷

Classe NYHA	Capacità funzionale
I	Assenza di limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso
II	Lieve limitazione dell'attività fisica. Stanno bene a riposo ma l'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, palpitazione, dispnea o dolore anginoso.
III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Stanno bene a riposo ma sforzi meno intensi dell'attività ordinaria provocano affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
IV	Incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio. I sintomi possono essere presenti anche a riposo. Se viene intrapresa qualsiasi attività fisica, i sintomi aumentano.

2.3 Il costo delle cardiomiopatie

Anche se non è noto il peso specifico delle cardiomiopatie nel bilancio sanitario italiano, esse rappresentano una delle cause principali di scompenso cardiaco che è attualmente la terza causa di ricovero ospedaliero nel nostro Paese (la prima nella fascia di età dei pazienti con più di 65 anni), con una spesa stimata per il SSN di oltre 650 milioni di euro l'anno.

Ai costi diretti legati alle ospedalizzazioni, all'impianto dei defibrillatori impiantabili (ICD), alla riabilitazione e alla spesa farmaceutica (il 23,5% di quella totale è destinata ai farmaci cardiovascolari), si aggiungono sostanziosi costi indiretti legati alla perdita di produttività lavorativa dei pazienti e alle spese per il sistema previdenziale, tanto più che l'esordio di malattia è spesso nella giovane età adulta e che il paziente affetto da cardiomiopia è un malato cronico, con necessità di follow-up per tutta la vita.

In Francia le cardiomiopatie causano l'11% dei ricoveri per scompenso cardiaco, il 33% degli impianti di defibrillatore, il 51% dei trapianti cardiaci ed il 38% degli impianti di supporti meccanici al circolo¹⁰. Non abbiamo a disposizione dati italiani. Quantificare il peso socio-economico di queste patologie è una priorità, anche per sensibilizzare sia gli operatori sanitari alla diagnosi precoce e all'ottimizzazione terapeutica che gli attori politico-amministrativi alla necessità di investire nella ricerca scientifica in tale ambito e nelle nuove opzioni terapeutiche. E' necessario anche dare linee guida di riferimento a livello nazionale per la diagnosi e le terapie delle diverse forme di Cardiomiopia.

3. Sfide attuali e future: dalla diagnosi precoce alle nuove soluzioni terapeutiche

Politiche apposite, sostenute da investimenti mirati, sono indispensabili per affrontare le sfide che la presa in carico del paziente con cardiomiopia pone al sistema sanitario nazionale, e devono essere necessariamente declinate in una cornice europea. I principali obiettivi che un piano nazionale dovrebbe porsi sono:

- La diagnosi precoce;
- la gestione integrata fra specialisti (compresi i percorsi di transizione dal pediatrico all'adulto);
- la semplificazione e l'efficientamento dei percorsi assistenziali;
- la consulenza genetica;
- l'accesso alle terapie;
- il supporto olistico;
- la promozione delle informazioni da fornire ai pazienti e l'aggiornamento degli operatori sanitari;
- il finanziamento di progetti di ricerca ed innovazione.

Ad oggi, tuttavia, non esiste ancora un programma preciso e condiviso, anche se alcune iniziative rilevanti di recente istituzione vanno in questa direzione¹¹.

3.1 L'importanza della diagnosi precoce

Una diagnosi precoce è fondamentale per indirizzare il paziente verso centri di riferimento con provata esperienza, esistenti in Italia, iniziare tempestivamente le terapie necessarie ove disponibili, adeguare lo stile di vita, avviare programmi di screening familiare².

Tuttavia, la scintilla del sospetto diagnostico, indispensabile affinché il primo operatore medico che incontra il paziente possa prendere in considerazione la patologia ed avviare un percorso specifico, dipende dalla conoscenza e dalla consapevolezza che la comunità medico-scientifica ha della malattia stessa, e che è ancora subottimale¹². A ciò si aggiunga la comune convinzione che le cardiomiopatie siano patologie rare, tanto che esse sono state, per anni, appannaggio di pochi esperti in centri di terzo livello, ed il fatto che, poiché i pazienti sono usualmente giovani ed apparentemente sani, la loro sintomatologia viene sovente sottovalutata. La diagnosi è, dunque, ancora oggi, spesso tardiva e la malattia viene riconosciuta solo quando ne emergono le manifestazioni cliniche classiche o le complicanze.

Un primo, importante passo in avanti è stato fatto nel 2023 quando, per la prima volta, la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha licenziato, in un unico documento, le linee-guida riguardanti tutte le cardiomiopatie, nello sforzo di definirne chiaramente ed univocamente parametri diagnostici, algoritmi prognostici e prospettive terapeutiche ma anche di sensibilizzare la comunità cardiologica al loro riconoscimento².

Per dar seguito all'attività della task force, che ha contribuito a riportare con forza le cardiomiopatie nel dibattito cardiologico generale, sarebbe altresì necessario un piano programmatico finalizzato ad accrescere la conoscenza e quindi il tasso di riconoscimento di tali patologie.

Il primo obiettivo dovrebbe essere la sensibilizzazione di quelle figure mediche che più frequentemente intercettano tali pazienti nelle fasi iniziali di malattia, quando ancora le manifestazioni cliniche sono lievi e possono essere facilmente misconosciute. Infatti, come dimostrano i dati di registro, esistono importanti carenze conoscitive non solo nella comunità medica generale, ma anche nei clinici (i.e. cardiologi, internisti,

medici dello sport) che pure dovrebbero avere un background culturale specifico¹². È invece fondamentale che anche il cardiologo del territorio ne abbia contezza, in modo da indirizzare il paziente, in tempi brevi, nel corretto percorso di cura.

L'organizzazione di corsi di aggiornamento, attività di formazione a distanza (FAD) ed iniziative di educazione per i cardiologi in formazione che è seguita alla pubblicazione delle linee-guida nel 2023, così come le sessioni dedicate nei maggiori congressi nazionali (i.e. Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia - SIC), sono iniziative preziose da continuare ad alimentare, a cui affiancare iniziative anche locali (i.e. patrocinate dalle sezioni regionali della Società scientifiche).

Altre figure-chiave sono rappresentate dal medico di medicina generale e dal pediatra che, conoscendo la storia familiare, potrebbero essere facilitati nell'identificare i quadri di trasmissione ereditaria di malattia ed indirizzare l'iter gli accertamenti successivi. Tuttavia, la maggior parte di essi ha una conoscenza ed un'esperienza limitate in questo ambito.

Sarebbe auspicabile organizzare, per tali professionisti, appositi corsi di formazione ed iniziative di sensibilizzazione, fornendo loro gli strumenti per formulare precocemente il sospetto diagnostico. A tal proposito, sarebbero utili check-list che riassumano i segni ("red flags") tipici delle diverse cardiomiopatie, facilmente e velocemente consultabili dal medico del territorio che potrebbe così identificare i potenziali soggetti affetti.

Ci sono, poi, tre scenari in cui un'azione strutturata offrirebbe la possibilità di intercettare i pazienti in una fase precoce di malattia:

1. la visita medico-sportiva, che nel nostro Paese è obbligatoria per il rilascio del certificato di idoneità a coloro che si allenano e competono con una federazione o un ente riconosciuto dal CONI e negli ambienti sportivi (palestre, piscine, etc) convenzionate con la Federazione medico sportiva (FMSI). Essa prevede sempre un'attenta anamnesi personale e familiare, l'esame obiettivo ed un elettrocardiogramma, ed esistono linee guida aggiornate che il medico specialista in medicina sportiva dovrebbe seguire per rilasciare l'idoneità allo sport agonistico (COCIS 2023). Purtroppo, l'interpretazione dell'elettrocardiogramma non viene effettuata da uno specialista cardiologo, e mancano linee guida per ottenere il rilascio dell'idoneità alla attività non agonistica, con conseguente limitazione alla comune attività non agonistica o ludico motoria.
2. le morti cardiache improvvise in soggetti con meno di 50 anni: sarebbe utile che in questi casi si eseguissero sempre l'esame autoptico, il test tossicologico ed eventualmente il test genetico, in centri di riferimento di provata esperienza, in modo da poter identificare la cardiopatia o la mutazione genetica che ha portato all'arresto cardiaco, ed avviare, ove necessario, la cascata dello screening familiare. Istituire, sulla scia di alcune realtà virtuose come il Friuli-Venezia Giulia¹³ e l'Emilia-Romagna, un registro nazionale delle morti cardiache improvvise in età giovanile, e questo favorirebbe l'applicazione di una metodologia operativa rigorosa comune;
3. la visita medica in occasione del rilascio e del rinnovo della patente di guida: non è prevista l'esecuzione obbligatoria dell'elettrocardiogramma. Tuttavia anamnesi ed esame obiettivo, se eseguiti da operatori attenti e formati, seguendo una ragionevole check-list che permetta di massimizzare i tempi, permetterebbero di identificare un numero cospicuo di soggetti "a rischio".

3.2 Screening familiare

Ogni qualvolta viene formulata una diagnosi di cardiomiopatia, è necessario avviare lo screening familiare, costruendo un accurato albero genealogico ed assicurandosi che tutti i familiari di primo grado in senso orizzontale e verticale eseguano visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma bidimensionale con flussimetria Doppler, così da individuare precocemente l'eventuale malattia in fase preclinica.

A ciò si è aggiunto, negli ultimi venti anni, il test genetico, raccomandato dalle Linee Guida in classe I per il probando e successivamente per i consanguinei, qualora il caso indice risultasse portatore di varianti monogeniche patogene o verosimilmente patogene.

Lo screening combinato, clinico-strumentale e genetico, è uno strumento formidabile a disposizione del clinico; tuttavia, deve sempre essere eseguito in strutture specializzate da personale esperto. Il probando

ed i suoi familiari devono essere adeguatamente informati sui possibili esiti del test e sui differenti scenari che in base ad esso si aprono sia con una consulenza pre-test ed in seguito supportati nella valutazione del risultato con una consulenza post-test.

Particolare cautela va poi riservata all'analisi genetica in pazienti minorenni, per i quali bisogna sempre assicurarsi della presenza di una rete familiare adeguata e supportiva e fornire, ove necessario, assistenza psicologica. Attualmente le linee-guida delle società scientifiche raccomandano di eseguire il test a partire dall'età di 10-12 anni, salvo casi particolari.

L'iniziativa Healthier Together, patrocinata dall'Unione Europea, raccomanda agli Stati membri di implementare lo screening familiare ed il test genetico a cascata per ogni paziente affetto da cardiomiopia, coinvolgendo attivamente anche il medico di medicina generale, che rappresenta la figura più prossima alle famiglie, un anello di raccordo prezioso fra l'assistenza ultra specialistica e le istanze quotidiane degli affetti.

TABELLA 3. Misure di implementazione

Attività di educazione, formazione e sensibilizzazione dei medici in formazione specialistica
Promuovere la Formazione Continua ECM sulle cardiomiopatie
Promuovere l'avvio di master specialistici postlaurea sulle cardiomiopatie
Promuovere la realizzazione di corsi di formazione sulle cardiomiopatie dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, sia in formazione, sia già formati
Garantire screening clinico-strumentale e genetico a tutti i familiari di primo grado di pazienti con cardiomiopia
Istituire un piano nazionale delle morti cardiache improvvise (registro; esame autoptico + test genetico se evento prima dei 50 anni ed eventuale screening familiare)
Screening per cardiomiopia (check list con red flags) in occasione della visita medica di idoneità all'attività sportiva e della visita medica per rilascio e rinnovo della patente di guida

3.3 Percorsi assistenziali dedicati

Dopo la formulazione del sospetto diagnostico, la gestione ottimale del paziente con cardiomiopia e della sua famiglia richiede la definizione di un percorso assistenziale sistematico ed individualizzato gestito da un team multidisciplinare ad alta specializzazione e che coinvolga, in modo ordinato e programmato, i centri di riferimento, gli ospedali prossimi alla sede di residenza ed i servizi territoriali. Il collegamento del medico di famiglia, del cardiologo del territorio o dell'ospedale periferico con il team multidisciplinare di riferimento può avvenire in modalità telematica attraverso piattaforme digitali che consentano un monitoraggio più frequente del paziente, come già avviene nei centri di riferimento per cardiomiopatie di Firenze e Trieste.

E' infatti necessaria una molteplicità di competenze, interventi e prestazioni erogate in ambiti assistenziali diversi, da operatori sanitari con differente background, che operano nelle varie fasi di malattia.

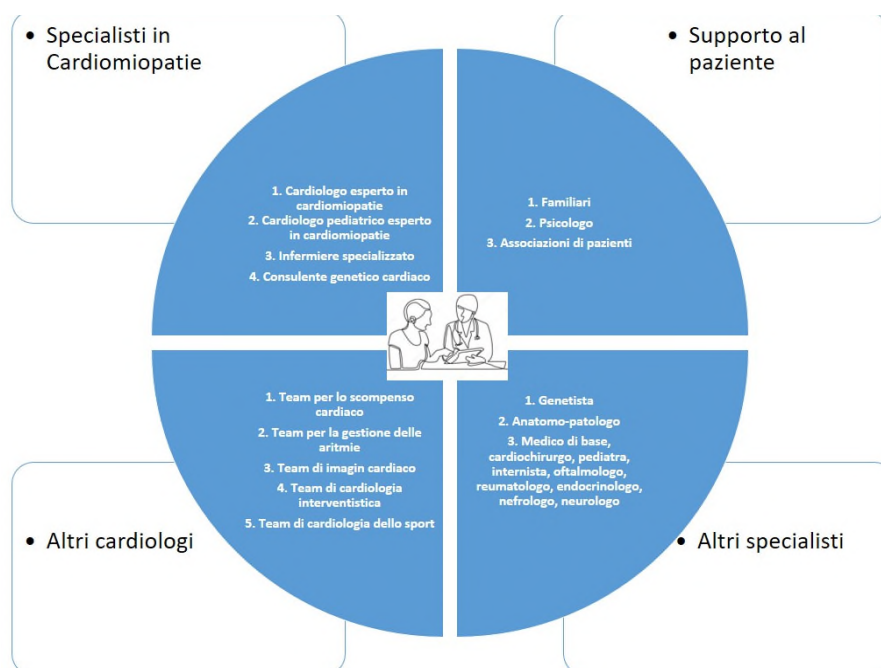
L'unità funzionale del modello di cura deve essere il centro di riferimento per cardiomiopatie in cui opera un team cardiologico e cardiochirurgico ad alta specializzazione:

- cardiologi clinici, anche pediatrici, con riconosciuta esperienza in cardiomiopatie;
- specialisti di imaging cardiaco (cardiologi, radiologi, tecnici), inclusi esperti di Risonanza magnetica cardiaca (team di imaging cardiaco);
- specialisti in scompenso cardiaco (team dello scompenso);
- specialisti aritmologi ed elettrofisiologi (team per la gestione delle aritmie);
- specialisti in cardiologia interventistica (team di cardiologia interventistica);
- specialisti in medicina dello sport e riabilitazione (team per l'attività fisica e lo sport).

Necessaria è, poi, una costante collaborazione con altri professionisti medici e non, in una integrazione di competenze che garantisca il massimo supporto e la migliore cura:

- psicologi clinici, a supporto dei pazienti e dei loro familiari;
- genetisti e bioinformatici, per interpretare i risultati delle indagini genetiche;
- patologi esperti, per interpretare i risultati della biopsia endomiocardica e dell'autopsia di individui deceduti improvvisamente;
- neurologi, nefrologi, oculisti, dermatologi, reumatologi, endocrinologi, ginecologi, per la diagnosi e la terapia delle manifestazioni extracardiache che possono essere associate alla cardiomiopia, incluso la gestione di eventuali gravidanze;
- il medico di medicina generale;
- infermieri specializzati e “di ricerca”;
- Associazioni di pazienti e medici che offrano supporto al paziente ed ai suoi familiari.

FIGURA 2. Assistenza multidisciplinare per i pazienti con cardiomiopatie²



Un obiettivo particolarmente importante è garantire un'adeguata transizione dell'assistenza dai servizi pediatrici a quelli per adulti, passaggio che può essere difficile sia per il bambino che per i genitori. I centri di riferimento dovrebbero preferibilmente disporre sia di una componente pediatrica, sia di una componente dedicata all'assistenza degli adulti nella stessa sede. In caso contrario dovrebbero essere favoriti speciali accordi o convenzioni fra ospedali del bambino ed ospedali dell'adulto.

L'organizzazione ottimale del percorso assistenziale dovrebbe prevedere una rete strutturata che congiunga il territorio, in cui nasce il sospetto diagnostico e che può offrire assistenza a bassa intensità di cura, ed i centri di riferimento, di provata esperienza, cui riservare la definizione diagnostica, il test genetico, la stratificazione prognostica, l'indirizzo terapeutico e l'organizzazione del follow-up. Una connessione efficace, anche informatica, fra i due macro-ambiti è indispensabile per assicurare tempi brevi nella

condivisione di informazioni e nella gestione del paziente (i.e. prima segnalazione al centro di riferimento, modifiche terapeutiche) ma anche a fini di progetti di ricerca condivisi.

Sarebbe auspicabile quindi la definizione di una Rete Nazionale delle Cardiomiopatie, declinata localmente in reti regionali e sovra-regionali, sulla scorta di quelle già attive (i.e. Rete Nazionale Malattie Rare o Rete Nazionale Amiloidosi Cardiaca).

Essa consentirebbe anche di individuare chiaramente le strutture in grado di offrire assistenza qualificata, riconosciute in base a requisiti uniformi di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura e di qualificazione dei professionisti, e periodicamente valutate secondo indicatori di performance globale, garantendo, peraltro, equità delle cure a livello nazionale. Inoltre, permetterebbe di istituire ed alimentare registri nazionali delle cardiomiopatie, un'enorme risorsa in termini di raccolta dati, utili sia a scopo di ricerca che come valutazione dell'impatto dell'azione della rete. Un esempio è costituito dal Registro della cardiomiopatia ipertrofica, finanziato dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1999 e i cui risultati sono stati pubblicati nel 2005¹⁴.

3.4 Nuove sfide: risonanza magnetica cardiaca e test genetico

La segnalazione del paziente al centro di riferimento è il primo step di un lungo percorso, il cui snodo iniziale è una precisa definizione diagnostica della patologia, necessaria poi per una corretta stratificazione prognostica e gestione terapeutica. Cardiologi con una specifica e provata esperienza devono orchestrare l'integrazione delle varie indagini, anche sofisticate, necessarie nelle varie fasi di malattia. L'erogazione di servizi di imaging avanzato e del test genetico è ad oggi imprescindibile nel percorso assistenziale del paziente con cardiomiopatia e dovrebbe essere garantita in tutti i centri di riferimento di terzo livello, ma presenta criticità di accesso e refertazione, che sarebbe necessario regolamentare.

IMAGING. Nonostante sia indispensabile per la stratificazione prognostica del paziente con cardiomiopatia, la risonanza magnetica cardiaca rimane ancora oggi sottoutilizzata. Dati di registro indicano che in Italia solo il 40% dei pazienti la esegue, percentuale incoraggiante (a fronte di una media europea del 30%) ma insufficiente¹⁵. Una carenza che dovrà necessariamente essere colmata nei prossimi anni, anche in virtù del fatto che le linee guida dell'ESC del 2023 la raccomandano in classe I, in tutti i pazienti con cardiomiopatia². L'alto costo della metodica, le necessità di personale altamente specializzato che la esegua e della presenza di due figure mediche differenti (i.e. cardiologo e radiologo), l'assenza di macchinari dedicati, anche nella maggioranza dei centri di riferimento di terzo livello, sono alcune delle cause. D'altro canto le liste d'attesa sono ingolfate anche da una percentuale non trascurabile di richieste inappropriate o superflue, effettuate, ad esempio, per l'idoneità agonistica sportiva, che potrebbero essere "filtrate" da un cardiologo, sensibilizzando tutti gli attori coinvolti ed implementando la collaborazione fra territorio e centri di riferimento, favorendo così l'appropriatezza, a tutto vantaggio dei pazienti affetti.

TEST GENETICO. Negli ultimi anni sono stati fatti straordinari passi in avanti nella comprensione delle basi genetiche delle cardiomiopatie e la genetica è entrata prepotentemente nel processo diagnostico e prognostico (i.e. correlazione genotipo-fenotipo¹⁶), ma anche nella gestione dei familiari. Infatti, le Linee Guida ESC 2023 raccomandano di eseguire il test genetico (classe di raccomandazione I) in tutti i pazienti affetti e, laddove venga identificata una variante patogena o verosimilmente patogena, anche in tutti i familiari di primo grado². Questo si traduce in una sfida impegnativa per il nostro sistema assistenziale, perché richiede risorse strutturali dedicate e l'organizzazione di servizi di cardio-genetica, in cui si realizzi una stretta collaborazione fra il genetista ed il cardiologo, necessaria per una corretta interpretazione del dato e per fornire una consulenza ottimale, anche nell'ambito pre-concezionale. In virtù delle implicazioni cliniche, etiche, psicosociali e legali che accompagnano l'esame, esso deve essere eseguito da personale altamente specializzato ed adeguatamente formato. Appare ragionevole individuare e finanziare in modo congruo dei "centri di eccellenza per la cardiogenetica", a cui le strutture della Rete Nazionale Cardiomiopatie possano riferire il paziente, in un modello di gestione integrata.

TABELLA 4. Misure di implementazione

Istituire una Rete Nazionale per le Cardiomiopatie con approccio multidisciplinare che preveda: un sistema di monitoraggio, di performance ed esito, che descriva la capacità complessiva di rispondere ai bisogni dei malati
Definire un chiaro sistema di segnalazione dei casi sospetti ai centri di riferimento e facilitare la connessione tra centro di riferimento e territorio, favorendo la teleconsulenza, al fine di gestire il paziente nel suo territorio di provenienza dalla conferma della diagnosi, all'impostazione della terapia (innovativa) fino alla gestione territoriale dei controlli successivi (<i>follow up</i>)
Creare un sistema informativo in grado di trasferire le conoscenze e le competenze sul malato con cardiomiopia dai centri di riferimento alle reti di prossimità territoriali e ospedaliere e, viceversa, nell'ambito del fascicolo sanitario elettronico (FSE) del malato
Stabilire dei protocolli operativi in cui risonanza magnetica cardiaca e test genetico siano incorporati come strutturali
Stanziano fondi per implementare, nei centri di riferimento, l'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca in tutti i pazienti, riservando appositi slot commisurati al flusso del centro e definire Centri di Cardiogenetica, di provata esperienza, per l'esecuzione ed interpretazione delle varianti genetiche individuate, incluso la consulenza pre e post test.

3.5 Terapia

La gestione terapeutica del paziente affetto da cardiomiopia si esplica con differenti finalità: in pochi casi ben definiti è possibile erogare trattamenti eziologici con azione mirata sul meccanismo patogenetico alla base della malattia, mentre più frequentemente la terapia è finalizzata al controllo dei sintomi, a migliorare la qualità della vita, al trattamento delle complicanze che tipicamente intervengono nella storia naturale della malattia (i.e. scompenso cardiaco, aritmie) o delle patologie, cardiologiche e non, che vi si sovrappongono.

Le prospettive possono essere molto diverse. Per le cardiomiopatie a fenotipo non ipertrofico, la terapia è sostanzialmente quella delle complicanze, delle aritmie e dello scompenso cardiaco, che negli ultimi anni si è arricchita di farmaci come gli inibitori della neprilina, gli stimolatori della guanilato ciclasi solubile e gli inibitori del cotrasportatore SGLT¹⁷.

Al contrario, nello spettro delle cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico, la corretta definizione eziologica è di importanza strategica, perché sono disponibili terapie che agiscono sul meccanismo fisiopatologico alla base della patologia, come la terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Anderson-Fabry¹⁸ e le glicogenosi o gli stabilizzatori orali della proteina transtiretina per la cardiomiopia amiloidotica¹⁹.

Nei pazienti con cardiomiopia ipertrofica "ostruttiva", in caso di persistenza di sintomi moderato-severi di ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro nonostante terapia farmacologica ottimizzata, è indicato un trattamento invasivo finalizzato alla normalizzazione delle dimensioni del setto interventricolare con conseguente riduzione meccanica dell'ostruzione (miectomia chirurgica associata a plastica mitralica o ablazione alcolica), che richiede un'esperienza disponibile in Italia in pochi centri ad alta specializzazione.

Inoltre, nel luglio del 2023 lo European Medicines Agency (EMA) ha approvato l'uso del primo inibitore selettivo allosterico e reversibile della miosina cardiaca come strategia terapeutica specifica per la cardiomiopia ipertrofica ostruttiva²⁰. Si tratta di un farmaco innovativo che interviene sui meccanismi fisiopatologici alla base della patologia, riducendo l'eccessiva formazione di ponti incrociati fra le proteine del cuore che determina uno stato di patologico incremento della forza contrattile del muscolo cardiaco. In tal modo normalizza la forza di contrazione e di conseguenza riduce l'ostruzione presente nel ventricolo sinistro del cuore, oltre a migliorare la funzione diastolica, ossia la capacità di rilasciamento cardiaco, e migliora la bioenergetica del miocardio. Il farmaco ha dimostrato di controllare i sintomi, migliorare la qualità della vita, il compenso emodinamico e la capacità di esercizio nei pazienti sintomatici (classe NYHA > 1), con risultati paragonabili alla terapia invasiva di riduzione del setto ("miectomia"). Inoltre, in soggetti con

ostruzione grave già candidati a intervento chirurgico, il farmaco ha dimostrato di ridurre significativamente il bisogno di procedure, configurandosi come la prima alternativa de facto a una soluzione invasiva²¹.

Extrema ratio quando, nell'evoluzione della storia naturale delle cardiomiopatie, persistono i sintomi di scompenso cardiaco refrattario con necessità di ripetuti ricoveri ospedalieri, una severa riduzione della capacità funzionale o aritmie ventricolari maligne resistenti alla terapia farmacologica, è il trapianto cardiaco o, se le condizioni del paziente non lo permettono, l'impianto di dispositivi di supporto meccanico al circolo.

L'evoluzione delle cardiomiopatie espone il paziente al rischio di aritmie che possono causare l'arresto cardiaco, l'evento più temibile e drammatico nella storia naturale di queste patologie, la cui incidenza è nettamente diminuita dopo l'introduzione del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD). Se da un lato l'indicazione all'impianto è certa nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o con evidenza di aritmie ventricolari sostenute non tollerate emodinamicamente (i.e. prevenzione secondaria), dall'altro la "stratificazione" del rischio di morte cardiaca improvvisa, per individuare i soggetti il cui rischio aritmico giustifica l'impianto dell'ICD in prevenzione primaria, è parte integrante e centrale dell'iter gestionale dei pazienti affetti da cardiomiopatie. Questo processo prevede una valutazione multiparametrica e dinamica nel tempo che comprende la raccolta di un'anamnesi approfondita (valutazione degli eventi intercorsi all'interno della famiglia, in particolare storia di morti cardiache e sincopi non spiegate) e l'esecuzione di test strumentali (l'ecocardiogramma, il monitoraggio del ritmo cardiaco, la prova da sforzo, la risonanza magnetica cardiaca), e permette poi di esprimere un giudizio globale sul rischio del paziente e guidare l'indicazione all'impianto di ICD e/o di ablazione dell'aritmia recidivante. Per la cardiomiopatia ipertrofica ed aritmogena ed alcune forme di cardiomiopatia dilatativa sono stati sviluppati dei calcolatori (i.e. HCM Risk-SCD score, 2019 ARVC risk calculator, LMNA risk score) che, a partire da un set predefinito di variabili prognostiche raccolte durante la valutazione clinico-strumentale del paziente, stimano il rischio di morte cardiaca improvvisa a 5 anni, nel tentativo di standardizzare e facilitare un processo decisionale complesso. Tuttavia, mentre l'HCM Risk-SCD score è stato incorporato in maniera organica e definita negli algoritmi decisionali raccomandati dalle linee-guida europee, per gli altri scores le evidenze sono minori ed il loro uso, ancorché consigliato, è meno diffuso ed impattante. La decisione finale spetta, in ogni caso, al clinico, dopo attenta discussione dei rischi e benefici con il paziente, in un processo di condivisione che rispetti la conoscenza dei limiti di conoscenza della comprensione del problema.

La definizione dell'eleggibilità a tali terapie deve essere appannaggio di medici esperti che operano in centri di riferimento di provata esperienza.

L'accesso ai trattamenti deve essere garantito secondo principi di efficacia, tempestività ed equità, nel rispetto della sostenibilità (economica, organizzativa e sociale).

Nonostante i tentativi delle società scientifiche di definire un algoritmo terapeutico standard per il paziente con cardiomiopatia, culminati nella recente pubblicazione delle linee-guida, rimangono ancora oggi molte aree di incertezza, soprattutto a causa dell'assenza di robuste evidenze derivanti da trials randomizzati controllati, di validi dati di registro e della difficoltà di generalizzare l'approccio terapeutico per patologie che, pur presentandosi con lo stesso fenotipo, spesso sono profondamente diverse fra loro.

A ciò si aggiunga la difficoltà nel seguire un paziente nel tempo, confrontandosi, con le altre patologie, cardiovascolari e non, che lo possono interessare. Un approccio personalizzato ed integrato, rivolto al singolo paziente nella sua complessità ed in continua evoluzione, è tanto necessario quanto complesso da garantire e richiede personale con un valido background ed in continuo aggiornamento.

TABELLA 5. Misure di implementazione

Promuovere l'applicazione delle raccomandazioni delle linee-guida ESC sulle cardiomiopatie del 2023 ² .
Stabilire flow-chart terapeutiche aggiornate per favorire l'accesso tempestivo a farmaci eziologici, patogenetici, sintomatici e sostitutivi di dimostrata efficacia nel modificare positivamente la storia naturale della malattia e migliorare la qualità di vita del paziente
Facilitare l'accesso a tutte le opzioni terapeutiche, anche le più recenti, previste dai piani terapeutici individuali e redatti dai clinici dei centri di riferimento, con garanzia di sistematica e tempestiva disponibilità di quanto previsto dalle determinazioni di AIFA

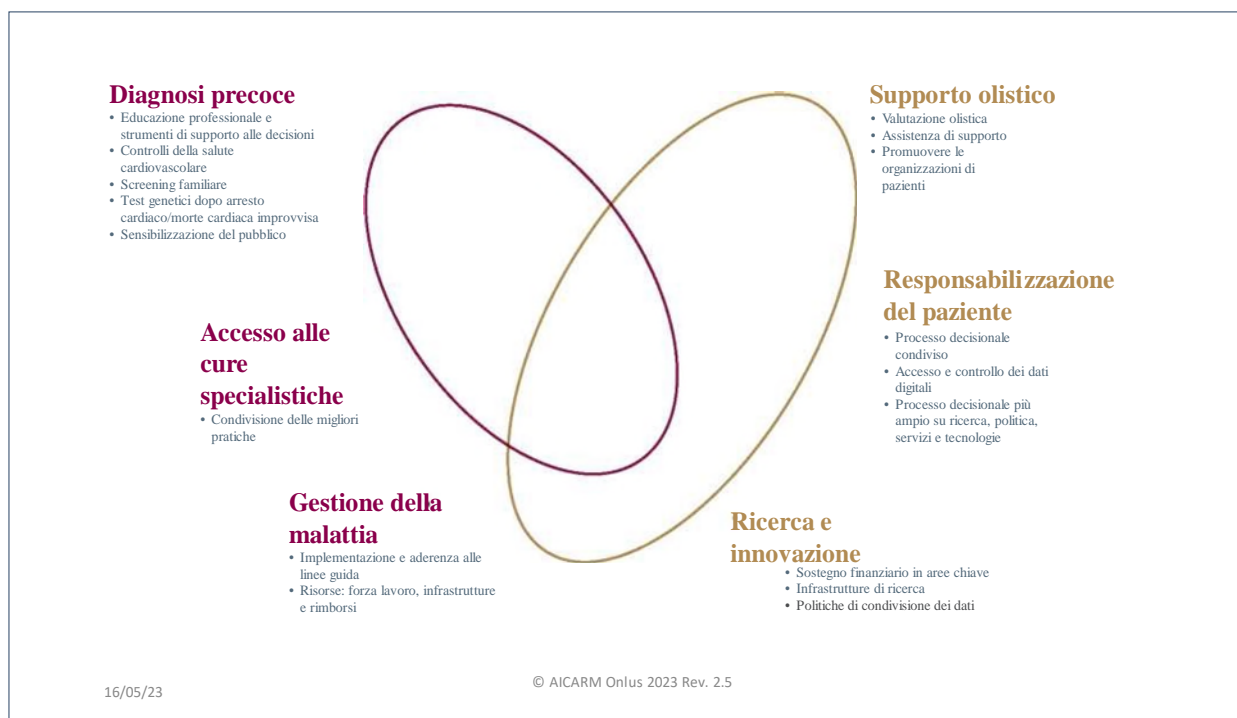
4. Affrontare le esigenze dei pazienti

4.1 Le esigenze dei pazienti a livello europeo

A livello europeo, sono necessarie azioni politiche per affrontare le sfide principali e i bisogni insoddisfatti lungo il percorso di cura delle cardiomiopatie: la diagnosi, la gestione della malattia e il supporto olistico. Sono inoltre necessarie politiche e investimenti per promuovere la ricerca e l'innovazione in questo campo oltre alla responsabilizzazione dei pazienti e dei loro familiari, Molte delle raccomandazioni riguardano questioni comuni ad altre malattie croniche, rare e genetiche, ed offrono opportunità per un'azione politica allineata e sinergica.

Così come evidenziato nell'iniziativa a livello europeo, è necessario un piano d'azione europeo per la salute cardiovascolare, ma anche nazionale - dedicando un'attenzione specifica alle cardiomiopatie sulla base delle aree prioritarie qui indicate:

FIGURA 3. Aree di intervento per il supporto al paziente con cardiomiopia



4.2 Le esigenze dei pazienti a livello italiano ed AICARM APS

L'Associazione AICARM APS è stata fondata nel 2019 per creare una comunità di pazienti affetti da malattie ereditarie del miocardio (Cardiomiopatie), i loro familiari ed i medici esperti e non.

Promuove l'aggregazione dei pazienti affetti da Cardiomiopia per favorire la condivisione delle esperienze e offre sostegno ai pazienti con Cardiomiopia ed ai loro familiari con il servizio "Cuori in Ascolto", svolto da volontari esperti, con l'eventuale supporto di sanitari esperti.

Divulga informazioni sulle Cardiomiopatie, comprese quelle di origine genetica, che riguardano

l'epidemiologia, i metodi diagnostici e le terapie disponibili ed organizza corsi periodici di formazione per pazienti esperti al fine di incentivare il processo decisionale condiviso tra medico e paziente.

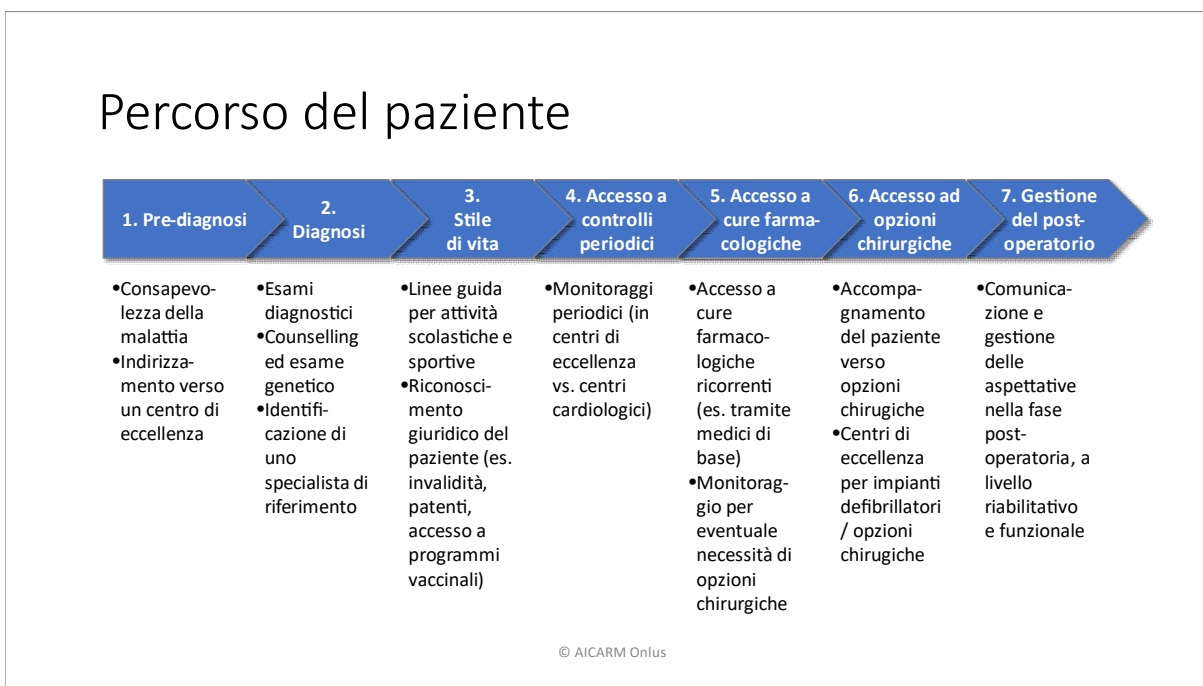
In questi anni AICARM APS è venuta a piena conoscenza dei bisogni dei pazienti affetti e dei loro familiari, emerse sia durante i corsi effettuati in diverse città italiane che attraverso il servizio "Cuori in ascolto". Un esempio è costituito dalla pubblicazione del libro "Il cuore grande" che raccoglie 20 storie diverse di pazienti affetti e seguiti in qualche caso per oltre 40 anni, che hanno imparato a convivere con la propria cardiomiopia. Ed allo stesso tempo ha presente anche quali siano le azioni necessarie per rispondere a queste esigenze, ridurre il disagio ed ottenere una valutazione specialistica ed una terapia ottimale.

La diagnosi di "Cardiomiopia" è un "terremoto" che spesso sconvolge il paziente affetto ed i suoi familiari, in particolare se questa avviene in età adolescenziale o di giovane adulto e se il paziente non manifesta ancora disturbi, cioè è asintomatico. Le conseguenze psicologiche per il paziente ed i suoi familiari sono spesso importanti, di difficile valutazione e gestione dal medico di famiglia o del territorio.

Se sono presenti sintomi che limitano le attività quotidiane e l'attività fisica, in particolare se la diagnosi è avvenuta per una complicanza, ad esempio aritmica (es. fibrillazione atriale) o un arresto cardiaco è necessario afferire a centri con provata esperienza nella diagnosi, che deve essere precisata in modo da offrire una terapia specifica ottimale. Gli interventi terapeutici sono molto mirati in questo tipo di cardiopatie e comprendono terapie mediche ed anche interventi invasivi come l'impianto di ICD, l'ablazione di aritmie atriali o ventricolari, un intervento cardiocirurgico specifico.

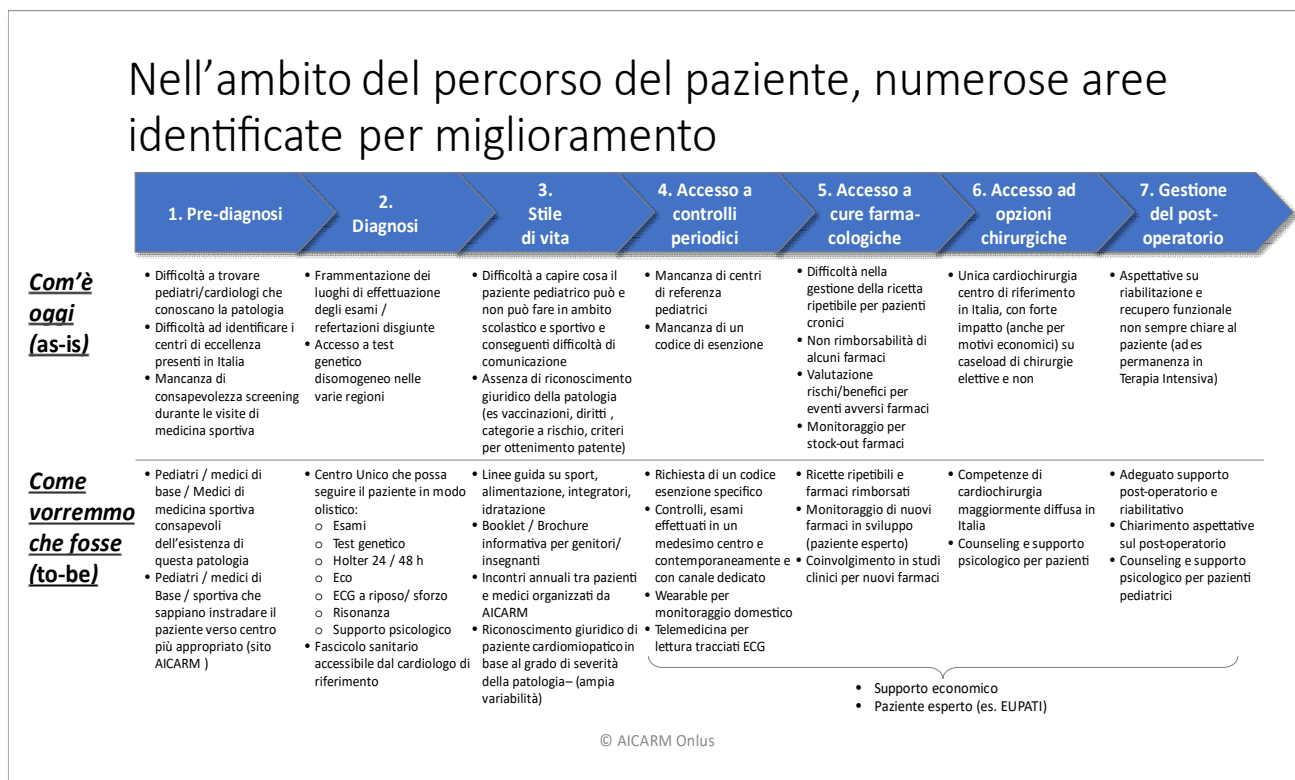
Questo il percorso del paziente con cardiomiopia in Italia così come sintetizzato da AICARM APS:

FIGURA 4. Percorso del paziente con cardiomiopia



L'associazione AICARM APS ha svolto un importante lavoro di mappatura delle aree critiche, all'interno del percorso del paziente con cardiomiopia in Italia, tra la situazione attuale e la situazione desiderata, evidenziando numerose carenze, come evidenziato nella figura sottostante:

FIGURA 5. Identificazione delle aree di miglioramento del percorso di diagnosi e cura.



4.3 Testimonianze dei pazienti

Le testimonianze dei pazienti sono leggibili al seguente link aicarm.it/le-nostre-storie/storie-dei-pazienti/. Di seguito alcuni esempi:

Storia n. 1 – Quella macchinetta mi ha salvato le penne

Francesca scopre tardi la sua cardiomiopatia ipertrofica, a 23 anni. Oggi ne ha 30. Ma in quel momento critico aveva già la testa nel mondo. Liceo classico, corso in scenografia, laurea in scienze motorie e poi via da Genova, la sua città natale, verso l’Australia e Londra, per lavorare e scoprire le cose. È in questo scenario che la sua esperienza di malattia si trasformerà in una pagina Instagram (*livingwiththesicd*), con centinaia di follower e una fitta corrispondenza con tante persone con lo stesso problema.

Francesca nasce con un “soffietto” al cuore, come lo definisce lei. Controlli periodici, ma nessun disturbo importante, solo qualche segnale: “Non riesco a correre, le salite erano troppo faticose per me”. A lei, che si stava laureando in scienze motorie, proprio non sembrava possibile. E allora, se le veniva il fiatone, fingeva di cercare qualcosa dentro la borsa, se la salita era troppo ripida, cercava un fazzoletto in tasca. Scattano gli approfondimenti medici, va da uno specialista rinomato: “Mi fa entrare in una stanza con un tavolone gigante, mi mostra una piramide con il grafico di morte improvvisa e mi dice: tu sei qui”. L’aveva messa nella zona a rischio medio-alto. Francesca esce da quello studio con un senso di rifiuto totale. La mancata empatia con il medico purtroppo avrà conseguenze importanti. “Fingevo di curarmi, prendevo una pillola sì e cinque no”.

Dopo qualche anno, in uno dei soliti controlli, il peggioramento purtroppo è evidente. “A quel punto ho preso le cose più seriamente”. Non “salta” le pillole, se sente un “dolorino”, si ferma. Accetta di rallentare un po’ la sua vita. Le proibiscono di sciare, lei strepita un po’ ma lo fa. Accetta anche, nel 2019, la proposta dei medici di inserirle un defibrillatore sottocutaneo. “Ho detto di sì, ma ero convinta che non mi sarebbe mai servito. L’avevano definito un possibile paracadute, un dispositivo silente che in caso di fibrillazione pericolosa parte e ti salva la vita”. L’intervento va benissimo, ma qui si apre una nuova pagina inedita nella vita di Francesca.

“Con questo aggeggio addosso mi sentivo male. Perché la mia schiena adesso era storta? Non muovevo più il braccio sinistro”. È normale, dicevano i medici, è uno stato passeggero, poi il corpo si abitua. “Manca molto un passaggio di riabilitazione post operatoria” sostiene Francesca. E lei non si dà pace. Farà da sé. “Mi metto al lavoro con un’amica fisioterapista che mi ha sostenuto”. C’è una componente fisica e una psicologica, dice l’amica. E allora via con un allenamento a base di yoga, posturale, pilates, e ovviamente fisioterapia. “Durante il lockdown per il covid avevo molto tempo libero e ho creato una pagina Instagram dove mostravo come è possibile convivere con il defibrillatore sottocutaneo. Mi hanno scritto una cinquantina di persone”.

“Ho paura”, diceva qualcuno; “Non troverò mai un fidanzato”; “Mio figlio non potrà più giocare con gli amichetti”. Francesca ha risposto ad ognuno di loro, e lo fa anche oggi. Ma c’è un’ultima tappa che questa ragazza ha dovuto affrontare, il 29 maggio 2021. “Avevamo deciso con la famiglia di andare tutti in gita a Monterosso. La sera prima ero tornata tardi, e il treno era alle 7,20 di mattina. Sono arrivata alla stazione cinque minuti prima e da lontano vedo il treno arrivare. Ho fatto una corsa da matti. Il treno l’ho preso, ho detto “ciao ciao” alla mamma, un dolorino e poi il buio: sono svenuta. Quando ho riaperto gli occhi c’erano mamma e zia sopra di me con gli occhi pieni di lacrime: quella macchinetta mi aveva salvato le penne”.

Storia n. 2 – Cardiomiopatia e gravidanza: Il segreto di Giulia, madre dopo il trapianto

Affrontare una gravidanza con la sua cardiopatia? No, guardi lasci perdere. E invece un anno fa è nata Chiara. Sana e piena di vita. La madre Giulia, 28 anni, vive e lavora a Roma come impiegata alla Rai. La malattia di Giulia compare prestissimo. Aveva un anno e mezzo quando la pediatra auscultando il suo cuore “sentiva qualcosa di strano”. Nessun sintomo apparente, ma i genitori la portano subito all’ospedale pediatrico Bambin Gesù per un controllo.

Il responso è immediato: Cardiomiopatia ipertrofica. Come raccontarlo ad una bambina di un anno e mezzo? “Ho saputo fin da piccolissima che avevo questa malformazione. Me lo hanno detto subito, non mi dovevo stancare, ma riuscivo a fare tutto”. O meglio, quasi tutto perché Giulia doveva fermarsi sempre un po’ prima degli altri. Eppure, non avvertiva la differenza. In quella bella famiglia di cinque figli non l’hanno mai fatta sentire strana o diversa: se fratelli e sorelle avessero fatto atletica e sport, lei semplicemente sarebbe stata indirizzata a seguire teatro, musica, scoutismo. C’era una ragione genetica per la sua malattia: “Geni mutati in famiglia, sia da parte di padre che madre, ma loro sono sempre stati bene. E fra cinque fratelli solo io ho due mutazioni e ho sviluppato la Cardiomiopatia”.

Sentiva questo affanno “ma questa malformazione era invisibile, dentro di me. E i miei alleggerivano la situazione”. Giulia ricorda un episodio quando in prima media la portano in gita al Vesuvio e lei raggiunge la vetta. Quella scalata diventerà negli anni seguenti un punto di riferimento costante, un obiettivo da raggiungere sempre e ancora nella vita.

Purtroppo, da lì a pochi anni la situazione si fa sempre più seria. “Ci fu un passaggio repentino. Nei controlli periodici appaiono fibrillazioni pericolose: a 14 anni mi hanno impiantato un defibrillatore sottocutaneo”. A 19 anni una tosse frequente rivela uno scompenso cardiaco e per la prima volta sente parlare dell’eventualità di un trapianto.

È stato uno shock e mi sono resa conto della gravità della situazione, ma il medico mi tranquillizzò dicendo che in seguito avrei avuto una vita normale”. Lei intanto si laurea, in cinema e Tv, e inizia uno stage a Tv Sat2000: un sogno realizzato. Era il 2015, aveva 23 anni. A dicembre la situazione precipita. Fibrillazioni, ablazione, ma non basta. La mettono in lista per il trapianto. Il 2016 è un anno passato con il nodo alla gola per l’attesa di una chiamata che può arrivare in ogni momento.

Nel 2017 arriva: c’è un cuore compatibile. “Ero sempre proiettata su quello che avrei realizzato dopo il trapianto: sposarmi, viaggiare, un figlio”. Un figlio? Un anno e mezzo dopo il trapianto ci può provare, le hanno detto stavolta. E così ha fatto. L’hanno trattata come una gravidanza a rischio, ma lei minimizza. “Ho fatto come tante altre donne: ero un po’ fiacca, avevo movimenti limitati”. Le fanno fare il parto naturale: “Perché il cuore sta bene, tu stai bene Giulia”. A novembre 2019 nasce Chiara. Sana e bellissima: “Poi faremo indagini genetiche”. Ma ora Giulia trasmette un senso di serenità, pacatezza e normalità: “Una patologia? Mai vissuta così. Una malformazione, si trattava di questo”. Forse il suo segreto sta lì.

Storia n. 3 – Cardiomiopatia e sport: Salvatore ha una nuova bicicletta

In bici elettrica a pedalata assistita. Conosco ben presto la mia cardiomiopatia ipertrofica, a circa 11 anni durante un controllo eseguito per l'idoneità sportiva da ciclista. Ne sono passati di anni, oggi ne ho 38. All'epoca ero un giovane allievo esordiente che si allenava con costanza disputando anche gare agonistiche di ciclismo su strada. Il primo campanello d'allarme è suonato quanto durante la prova da sforzo fatta su gradini, il medico addetto alla visita mi ha riferito che sentiva un rumore strano nel cuore, tipo un "soffio". Dunque, non mi dà l'idoneità sportiva e raccomanda di recarsi in ospedale per un'eco cardiaca a colori. Dopo le normali attese per effettuare i controlli è proprio il primario di cardiologia che effettua l'eco al cuore. Nota un ispessimento della parete del ventricolo sinistro, ma sorridendo dice: "Vai vai a correre, il cuore va bene, questo prende il nome di "cuore dello sportivo".

Passa il tempo ed ogni anno alla visita era sempre la stessa trafila: il medico dell'Asp non dava l'idoneità e mi rimandava a fare l'eco, che veniva eseguita sempre dallo stesso cardiologo, con la stessa diagnosi, anche se l'ispessimento della parete cresceva. Con il passare del tempo però notava che: "Se il paziente non si fosse riscaldato bene prima di una corsa avrebbe sofferto di un atroce bruciore al petto, che si portava per un po'. Inoltre, il battito cardiaco cambiava, iniziava a sentire dei piccoli salti del battito, come se in un momento il cuore si fermasse". In altre parole, si trattava di aritmie che in alcuni casi mi davano la sensazione di svenire. La stessa trafila dura per circa sei anni, mentre disputo gare agonistiche impegnative (vincendole anche!), fino ad arrivare all'ospedale di Palermo "Casa del Sole". Dopo una settimana circa di ricovero scopro l'amara verità: fine dell'attività agonistica e controlli trimestrali.

Da lì inizio ad assumere il betabloccante con visite costanti, fino all'incontro con uno specialista esperto che a 33 anni mi apre la strada per la vera consapevolezza della mia cardiomiopatia. Mi parla di rischio elevato di arresto cardiaco e mi propone l'impianto del defibrillatore sottocutaneo, che accetto volentieri, anche per proteggere, oltre me stesso, i miei familiari e la mia splendida bambina.

A 35 anni, mi sento più sicuro e inizio a riprendere la bici dopo quasi 18 anni. Andavo solo il fine settimana per circa un'oretta e mezza alla volta, ma dopo un anno, alcune sere inizio ad avere disturbi nel ritmo cardiaco. Consulto lo stesso specialista e capisco che un paziente con cardiomiopatia ipertrofica non può fare sforzi intensi. Mi viene consigliato di usare una bici a pedalata assistita e dopo aver conosciuto alcuni soci e volontari di AICARM al corso per pazienti esperti del novembre 2021 a Firenze, smetto di usare la bici classica "muscolare". Ho acquistato una bici a pedalata assistita, le aritmie sono scomparse ed oggi vado regolarmente in bici, senza nessun disturbo al cuore.

5. Ricerca e innovazione

La ricerca sulle cardiomiopatie in tutte le sue declinazioni dovrebbe essere una priorità per la comunità scientifica.

Negli ultimi anni le malattie cardiovascolari, pur rimanendo la prima causa di mortalità e morbilità nel mondo, hanno beneficiato di meno fondi rispetto ad altre aree di interesse (i.e. European Beating Cancer Plan), tanto che nel programma europeo Horizon 2020 esse non risultavano fra gli obiettivi prioritari. L'area delle cardiomiopatie, nello specifico, è una di quelle per le quali sono stati stanziati fondi insufficienti, se commisurati alle sfide poste.

Eppure, la possibilità di offrire un buon percorso di assistenza e cura non può prescindere dall'avanzamento delle conoscenze scientifiche.

Farmaci specifici che modifichino la "causa" alla base della Cardiomiopatia ("disease-modifiers"), dispositivi sempre più efficaci e sicuri, la definizione di algoritmi di calcolo del rischio aritmico anche grazie all'uso dell'intelligenza artificiale, sono alcuni delle necessità a cui solo una valida ricerca scientifica potrà rispondere.

Appare quindi fondamentale riservare dei fondi al finanziamento di un piano strategico di investimenti, sia a livello nazionale che europeo, con l'obiettivo di sostenere le attività in tale ambito. Molteplici sono le azioni da implementare:

- studi di registro, che contribuiscano alla definizione dell'epidemiologia della malattia, alla migliore conoscenza della sua storia naturale ed alla efficacia delle terapie attuate;
- ricerca di base, per una più profonda comprensione dei meccanismi eziopatogenetici, da cui muovere per immaginare nuove prospettive terapeutiche, anche innovative (i.e. DNA/RNA therapies);
- trials randomizzati controllati, per vagliare efficacia e sicurezza delle terapie, farmacologiche e non;
- studi per la definizione di specifici calcolatori di rischio, che incorporino anche dati di imaging e di genetica, avvalendosi dell'intelligenza artificiale per la costruzione di modelli complessi.

È imprescindibile, per portare avanti efficacemente tale nucleo programmatico, costruire una rete fra i vari centri ad alta specializzazione nazionali ed europei, una rete di condivisione di dati e competenze cui possano accedere, sinergicamente, ricercatori, clinici, partners industriali e finanziatori, ottimizzando l'allocazione delle risorse ed accelerando così la ricerca scientifica.

Un esempio virtuoso è rappresentato dal CureHeart project, finanziato dalla British Heart Foundation, che unisce ricercatori inglesi, americani ed asiatici con l'obiettivo, ambizioso ed ancora lontano, di sviluppare una terapia genica per le cardiomiopatie.

Un piano di investimenti dovrebbe altresì contribuire a finanziare i progetti di innovazione tecnologica delle strutture assistenziali e di quelle universitarie-di ricerca.

Implementare i sistemi digitali per la raccolta, l'analisi e la condivisione di dati armonizzati e di buona qualità consentirebbe di semplificare l'attività di ricerca ma anche di alimentare i registri nel mondo reale e fornire feedback sulla qualità delle pratiche assistenziali. La digitalizzazione del Sistema Sanitario permetterebbe, inoltre, la condivisione di dati fra centri di riferimento e strutture territoriali, assicurando un continuum assistenziale indispensabile per il paziente con cardiomiopatia anche per migliorare il processo decisionale del singolo paziente.

L'European Alliance for Cardiovascular Health (EACH) ha proposto il programma "European Cardiovascular Health Data Knowledge Centre", con il fine di integrare i registri esistenti, le piattaforme delle cartelle cliniche elettroniche, i dati generati dai pazienti e dalle associazioni che li rappresentano, in quello che è un progetto ambizioso, per cui sarebbero necessari investimenti sostanziosi ed un lavoro comune di tutti i sistemi sanitari europei.

TABELLA 6. Misure di implementazione

Finanziare le attività di ricerca della Rete Italiana Cardiomiopatie
Promuovere e finanziare progetti per la traslazione dei risultati della ricerca di base in prodotti innovativi per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle cardiomiopatie
Favorire l'istituzione di registri italiani delle cardiomiopatie, sostenuti da risorse pubbliche, che rispondano a criteri comuni e standard condivisi a livello nazionale ed internazionale, a scopo di ricerca, di programmazione e di valutazione della qualità dell'assistenza
Promuovere e finanziare la digitalizzazione del Sistema Sanitario e la condivisione di dati fra centri di riferimento e strutture territoriali
Prevedere, all'interno dei finanziamenti a progetti di ricerca, risorse dedicate alla gestione dei dati ed alla loro condivisione
Promuovere e finanziare la dotazione, ai centri di riferimento, di un parco tecnologico consono agli standard europei

6. Bibliografia

1. Fondazione Cardiovascolare Angelo De Gasperis ETS, Malattie cardiovascolari prima causa di morte in Italia.
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. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
4. Maurizio Pieroni, Michele Ciabatti, Francesca Graziani, Antonia Camporeale, Elisa Saletti, Rosa Lillo, Stefano Figliozzi, Leonardo Bolognese. The Heart in Fabry Disease: Mechanisms Beyond Storage and Forthcoming Therapies. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022, 23(6), 196. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2306196>.
5. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
6. Magnusson P, Mörner S, Gadler F, Karlsson J. Health-related quality of life in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable defibrillators. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Apr 14;14:62. doi: 10.1186/s12955-016-0467-x. PMID: 27079917; PMCID: PMC4832478.
7. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, Zhou Y, Chandler B; HF-ACTION Investigators. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4 Suppl):S24-30. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.017. PMID: 19782785; PMCID: PMC2762947.
8. Finocchiaro G, Westaby J, Sheppard MN, Papadakis M, Sharma S. Sudden Cardiac Death in Young Athletes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 16;83(2):350-370. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.032. PMID: 38199713.
9. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 9;52(24):1981-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.053. PMID: 19055989.
10. Lannou S, Mansencal N, Couchoud C, Lassalle M, Dubourg O, Stengel B, Jacquelinet C, Charron P. The Public Health Burden of Cardiomyopathies: Insights from a Nationwide Inpatient Study. *J Clin Med*. 2020 Mar 27;9(4):920. doi: 10.3390/jcm9040920. PMID: 32230881; PMCID: PMC7230913.
11. Healthier Together Initiative, Horizon Europe, EU4Health, ERN GUARD-Heart (<https://health.ec.europa.eu/>)
12. Magnusson P, Mörner S. Current Knowledge of Hypertrophic Cardiomyopathy Among Health Care Providers in Sweden. *Cureus*. 2020 Dec 22;12(12):e12220. doi: 10.7759/cureus.12220. PMID: 33500852; PMCID: PMC7819499.
13. D'Errico S, Bergamini PR, Fattorini P, Zanconati F, Bussani R, Cova MA, Pagnan L, Belgrano M, Gasparini P, Giroto G, Lenarduzzi S, Addobbati R, Rakar S, Aleksova A, Dal Ferro M, Zecchin M, S. G. [The Regional Registry of Sudden Cardiac Death of Friuli Venezia Giulia. Protocols, best practices and results of a multidisciplinary project]. *G Ital Cardiol (Rome)*. doi:10.1714/3900.38822
14. Cecchi F, Olivetto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, Zachara E, Gavazzi A, Rordorf R, Carnemolla G, Porcu M, Nistri S, Gruppillo P, Giampaoli S.: The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):947-54
15. Mizia-Stec K, Charron P, Gimeno Blanes JR, Elliott P, Kaski JP, Maggioni AP, Tavazzi L, Tendera M, Felix SB, Dominguez F, Ojrzynska N, Losi MA, Limongelli G, Barriales-Villa R, Seferovic PM, Biagini E, Wybraniec M, Laroche C, Caforio ALP; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. Current use of cardiac magnetic resonance in tertiary referral centres for the diagnosis of cardiomyopathy: the ESC EORP Cardiomyopathy/Myocarditis Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 22;22(7):781-789. doi: 10.1093/ehjci/jeaa329. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 18;: PMID: 33417664; PMCID: PMC8219354.
16. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, Stolfo D, Haywood ME, Dal Ferro M, Altinier A, Ramani F, Brun F, Cocciolo A, Puggia I, Morea G, McKenna WJ, La Rosa FG, Taylor MRG, Sinagra G, Mestroni L. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 17;74(11):1480-1490. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.072. PMID: 31514951; PMCID: PMC6750731.
17. Sinagra G, Pagura L, Stolfo D, Fabris E, Savarese G, Rapezzi C, Ferrari R, Merlo M. Combining New Classes of Drugs for HFrEF: from Trials to Clinical Practice. *Eur J Intern Med*. 2021 Aug;90:10-15. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.017. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34090751.

18. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, Namdar M, Pieroni M, Hagège A, Cecchi F, Gimeno JR, Limongelli G, Elliott P. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1076-1096. doi: 10.1002/ejhf.1960. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32640076.
19. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929.
20. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32871100.
21. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jul 12;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048. PMID: 35798455.

