

pure INVISIBILI?

Quando la bassa prevalenza può dipendere da lacune tecnologiche e conoscitive

“La diagnosi di amiloidosi cardiaca, quella corretta, è arrivata solo nel 2017: cinque anni dopo l'esordio dei sintomi. Nel 2012 facevo ancora sport a livello agonistico e avevo cominciato a notare un inspiegabile calo della performance. Dai primi esami non era però emerso nulla al di fuori di un'ipertrofia ventricolare e i medici avevano concluso si trattasse di una cardiomiopatia ipertrofica. Solo dopo il primo episodio di fibrillazione atriale, anni più tardi, sono stato inviato a un centro specializzato dove è cominciato il lungo percorso che ha portato alla diagnosi corretta.”

La storia di F. è simile a quella di molti pazienti affetti da una malattia rara. In ambito medico la rarità è infatti un circolo vizioso: la bassa prevalenza fa sì che ci sia uno scarso interesse a investire nella ricerca su diagnosi e trattamento, determinando un tasso di innovazione minore e una consapevolezza parziale da parte degli operatori sanitari che, non disponendo degli strumenti tecnologici e conoscitivi necessari, finiscono per riconoscere e diagnosticare tali patologie.

Ci sono dei casi in cui una malattia rara si è poi rivelata più frequente di quanto ritenuto in precedenza. Un esempio in questo senso è proprio quello dell'amiloidosi cardiaca: patologia caratterizzata dal progressivo accumulo di sostanza amiloide a livello del muscolo cardiaco, le cui forme più comuni sono quella da catene leggere delle immunoglobuline (AL), di interesse prevalentemente ematologico, e quella da transtiretina (Attr), di interesse prevalentemente neurologico e cardiovascolare¹.

“Io sono affetto dalla forma ereditaria di Attr – ci ha raccontato Andrea Vaccari, presidente di FAMY onlus, associazione che riunisce i pazienti affetti da amiloidosi – così come lo erano mia madre, mia zia, mia nonna e mia cugina. Si tratta di una malattia altamente invalidante che nel mio caso ha portato alla morte di tutti i familiari che ne erano affetti. Essendo genitore ero particolarmente affranto dall'idea di poter aver trasmesso la patologia anche miei figli, così abbiamo fondato un'associazione per fare informazione e dare un impulso alla ricerca. Per fortuna le cose sono andate anche meglio di quanto ci aspettassimo”.

Negli ultimi quindici anni si sono infatti verificate due condizioni che hanno rivoluzionato la gestione clinica di questi pazienti. In primo luogo si è definito un approccio che permette di arrivare a una diagnosi in modo non invasivo. Fino a qualche anno fa, infatti, l'unica procedura che permetteva di identificare un'Attr era una biopsia endomiocardica, mentre oggi esiste un algoritmo basato su scintigrafia ossea e test ematologici, che permette di ottenere lo stesso risultato in modo più agevole e meno rischioso².

L'altro elemento determinante è stato lo sviluppo di una terapia specifica in grado di impattare in modo significativo sull'evoluzione della patologia. Nel 2018 sono stati presentati i risultati relativi all'utilizzo di un farmaco in grado di stabilizzare la proteina di transtiretina e di ostacolare il suo sfaldamento in fibrille e il conseguente deposito nei tessuti. Dopo che i dati emersi dalla sperimentazione clinica hanno dimostrato l'efficacia di questo trattamento nel ridurre la mortalità dei pazienti affetti sia

dalla forma ereditaria che da quella non ereditaria di Attr³, l'interesse nei confronti di questa patologia è esploso.

Lo scorso autunno, poi, il trattamento è diventato il primo commercializzato con un'indicazione specifica per la cardiomiopatia correlata alla transtiretina. Da patologia rara, oggetto di studio di un gruppo ristretto di specialisti, l'amiloidosi cardiaca è diventata un argomento di discussione comune in tutti i congressi cardiologici nazionali e internazionali. Parallelamente l'azienda produttrice ha avviato una serie di iniziative culturali di *disease awareness*, favorendo una maggiore consapevolezza dei medici sulla patologia e suscitando ulteriore interesse nei suoi confronti: chi frequenta i convegni cardiologici sa che nelle aule che ospitano i simposi dedicati all'amiloidosi cardiaca è sempre più difficile trovare un posto a sedere.

Il risultato è una crescente consapevolezza delle evidenze cliniche che devono far nascere il sospetto di amiloidosi cardiaca e degli algoritmi diagnostici utili a confermare o meno tale sospetto. Non a caso, le relative curve epidemiologiche hanno subito una brusca impennata: oggi si stima che il 15 per cento dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata potrebbe in realtà avere un'amiloidosi cardiaca⁴. “È ormai chiaro che questi pazienti sono ovunque”, ha commentato Thibaud Damy, amiloidologo dell'Henry Modor hospital di Creteil (Francia), nel corso dell'ultimo meeting dell'International society of amyloidosis.

Se F. fosse stato sottoposto oggi alla prima valutazione clinica, forse la sua ipertrofia ventricolare avrebbe dato il via a ulteriori approfondimenti. Considerando che l'aspettativa di vita media di questi pazienti è tutt'ora molto limitata e che i trattamenti disponibili sono più efficaci – in termini sia di riduzione della mortalità che di miglioramento della qualità di vita – se iniziati in una fase precoce della malattia, è chiaro che questa maggiore consapevolezza potrebbe tradursi in un beneficio clinico importante per i pazienti. Ne consegue che nell'ambito delle malattie rare c'è grande necessità di ricerca indipendente per colmare eventuali lacune conoscitive e favorire lo sviluppo tecnologico anche in assenza di interessi commerciali.

Fabio Ambrosino

1. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018;18:s30-s35.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. 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;23:512-26.
3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2018;379:1007-16.
4. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail* 2021;8:745-9.