



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
CARDIOPATIE CONGENITE RARE
(SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI
ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI)
Malattia Rara

CODICE
RNG141

27/04/2022

**Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**

INDICE

1. CARDIOPATIE CONGENITE: dati epidemiologici, clinici, terapeutici.....	3
2. Obiettivi del PDTA.....	7
3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni.....	8
4. Percorso diagnostico e criteri di entrata ed uscita del paziente per la presa in carico	10
5. Percorso terapeutico del paziente	14
6. Gestione di eventi acuti in emergenza/urgenza	16
7. Telemedicina	20
8. Indicatori secondo la fase del PDTA.....	20
9. Esenzione	21
10. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA.....	21
11. Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA	22
12. Gruppo di validazione per il PDTA.....	23
13. Bibliografia	24
14. Sitografia.....	27

Tabella 1: ELENCO CARDIOPATIE CONGENITE RARE (RNG141)

Allegato A: PRESIDII DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. CARDIOPATIE CONGENITE: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI, TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Le cardiopatie congenite (CC) rappresentano le più frequenti malformazioni congenite presenti alla nascita (circa 1/3 delle anomalie congenite presenti alla nascita). Grazie all'innovazione nel campo della diagnostica e del trattamento di queste anomalie, oggi il 90% dei pazienti che nasce con CC arriva all'età adulta. Si possono presentare in forma isolata (70%) o associate ad altre malformazioni (30%).

Vengono distinte in semplici e complesse a seconda del quadro anatomico e fisiopatologico.

La principale classificazione viene effettuata in base al meccanismo fisiopatologico:

- CC da iperafflusso polmonare;
- CC da ipoafflusso polmonare;
- CC con circolazione in parallelo;
- CC con ostruzione all'efflusso sinistro;
- CC dotto-dipendenti.

Al primo gruppo appartengono quelle malformazioni che determinano un aumento del flusso nel circolo polmonare, per la presenza di shunt dalle sezioni sinistre a quelle destre del cuore (difetti interatriali, difetti interventricolari, dotto arterioso pervio, difetti del setto atrio-ventricolare, ritorno venoso anomalo polmonare parziale o totale, finestra aorto-polmonare, CC complesse come Truncus Arteriosus, ventricolo destro a doppia uscita, cuore univentricolare).

Al secondo gruppo appartengono quelle in cui si verifica una riduzione del flusso nel circolo polmonare dovuta ad un'ostruzione all'efflusso destro (Tetralogia di Fallot, Atresia polmonare con o senza difetto interventricolare, Stenosi polmonare, Anomalia di Ebstein severa, Atresia della tricuspide).

Tra le CC con circolazione in parallelo rientra la trasposizione dei grossi vasi in forma isolata o associata ad altre anomalie. L'ultimo gruppo comprende le ostruzioni all'efflusso sinistro a partire dalle anomalie della valvola aortica (stenosi aortica) o dell'aorta in vari segmenti (coartazione aortica).

Le CC dotto-dipendenti sono le malformazioni con ostruzione sinistra e destra critica e le forme di atresia polmonare e atresia aortica, in cui il flusso, polmonare o sistemico, dipende dalla pervietà del dotto arterioso.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza delle cardiopatie congenite è di circa 8-10/1.000 nati vivi/anno. La prevalenza nella regione Campania è di circa 10-12 /1.000 abitanti.

Eziologia

La maggior parte delle malformazioni cardiache congenite, tutt'oggi, ha un'eziologia sconosciuta e si presenta in forma isolata. Le Cardiopatie congenite possono rientrare nel quadro di sindromi genetiche o essere isolate. Tra le forme isolate rientrano quelle associate alle infezioni materne durante la gravidanza, ad assunzione di farmaci o sostanze tossiche durante la gravidanza e patologie materne di tipo autoimmunitario (Tabella A).

Eziologia non genetica	Coinvolgimento cardiaco
Rosolia materna	Dotto arterioso pervio, stenosi valvolare polmonare, stenosi delle arterie polmonari, difetti interatriali
Litio	Malattia della valvola tricuspide
Sindrome fetoalcolica	Difetto interventricolare
Lupus materno	Blocco atrioventricolare congenito

Tabella A. *Eziologie non genetiche di lesioni congenite e interessamento cardiaco.*

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

Le principali sindromi genetiche associate a Cardiopatie Congenite sono riportate nella tabella B.

Sindrome	Difetto genetico	Cardiopatie congenite	Sottotipo cardiaco	Geni candidati per cardiopatia
Down	Trisomia 21	Canale atrioventricolare	completo	DSCAM
		Difetto interventricolare	posteriore	<i>collagen type V</i>
		Tetralogia di Fallot con canale atrioventricolare	con cleft mitralico	DSCR1
Edwards	Trisomia 18	Difetto interventricolare		-
		Difetto interatriale		
		Tetralogia di Fallot		
Patau	Trisomia 13	Anomalie polivalvolari		
		Difetto interventricolare		-
		Difetto interatriale		
DiGeorge/ Velo-Cardio-Facciale	Delezione 22q11.2	Tetralogia di Fallot classica	con arco aortico destro	TBX1
			con arco aortico cervicale	CRKL
			ipoplasia setto infundibolare	
		assenza valvola polmonare		
		discontinuità arterie polmonari		
		Atresia polmonare con difetto interventricolare	collaterali aorto-polmonari	
		Interruzione arco aortico	tipo B	
		Truncus arterioso	tipo A3	
			discontinuità arterie polmonari	
			con anomalie arco aortico	
			con displasia valvola tronciale	
		Difetto interventricolare	sottoaortico	
			con arco aortico destro	
			con arco aortico cervicale	
			con arteria succlavia aberrante	
Turner	Monosomia X	Coartazione aortica		-
		Stenosi aortica		
		Aorta bicuspidale		
		Cuore sinistro ipoplasico		
Williams	Delezione 7q11.23 (regione gene elastina)	Stenosi aortica sopravvalvolare		ELN
		Stenosi periferiche arterie polmonari		
Delezione 8p23	Delezione 8p23	Canale atrioventricolare	completo con stenosi polmonare	GATA4
		Stenosi polmonare		
Cat-eye	Tetrasomia 22	Tetralogia Fallot		
		Ritorno venoso polmonare anomalo		
Cri du chat	Delezione 5p14-15	Difetto interventricolare		
		Dotto arterioso pervio		
Wolf	Delezione 4p16.3	Difetto interatriale	con stenosi polmonare	-
		Difetto interventricolare		
Jacobsen	Delezione 11q	Cuore sinistro ipoplasico		JAM-3

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

Sindrome	Difetto genetico	Cardiopatie congenite	Sottotipo cardiaco	Geni candidati per cardiopatia
Microdelezione 1q21.2		Ostruzioni sinistre		GJA5
		Truncus arterioso		
		Difetto interventricolare		
		Difetto interatriale		
Microduplicazione 1q21.2		Tetralogia di Fallot		GJA5
		Stenosi polmonare		
Microduplicazione 22q11.2		Difetto interventricolare		TBX1
		Tetralogia di Fallot		
Microdelezione 22q11.2 distale		Difetto interventricolare		MAPK1
		Difetto interatriale		CRKL
		Tetralogia di Fallot		
		Truncus arterioso		
		Persistenza miocardio fetale		con dilatazione aortica

Tabella B. *Sindromi cromosomiche e genomiche con cardiopatia congenita (Digilio et al. Le basi genetiche delle cardiopatie congenite, rivista di Cardiologia Pediatrica, 2014).*

Forme rare di Cardiopatie Congenite (Codice RNG141)

Nell'allegato 7 del DPCM LEA del 12.01.2017 le forme Rare di Cardiopatie Congenite sono identificate con il codice RNG141 (Sindromi Malformative congenite gravi ed invalidanti del cuore e dei grossi vasi).

Si rimanda alla Tabella 1.

DIAGNOSI

La Diagnosi di cardiopatia congenita è principalmente ecocardiografica. L'ecocardiografia fetale ha rivoluzionato la gestione di queste patologie, consentendo una diagnosi prenatale precoce con conseguente miglioramento della gestione post-natale del neonato, soprattutto per le cardiopatie congenite complesse che richiedono assistenza immediata (Trasposizione delle grandi arterie o CC dotto-dipendenti).

L'ecocardiografia fetale è un esame che richiede la collaborazione di un team multidisciplinare che comprenda un Ginecologo, un Cardiologo Pediatra con competenze di ecocardiografia fetale, e, se possibile, di uno Psicologo che faccia fronte al problema dell'accettazione della patologia da parte dei genitori. L'esame viene eseguito su indicazione specialistica da parte del ginecologo che esegue l'ecografia strutturale qualora ci sia il sospetto di una CC o ci siano condizioni predisponenti materne o fetali a sviluppare una CC

(Tabella C). Il periodo gestazionale ottimale all'esecuzione dell'esame è compreso tra la 18^a-22^a settimana.

Indicazioni familiari	<ul style="list-style-type: none"> ■ Familiarità per CC (parentela di I grado) ■ Malattie genetiche ereditarie associate a CC (quando non escluse da test genetici prenatali)
Indicazioni materne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabete (tipo 1 e 2) pregestazionale ■ Fenilchetonuria (donne con valori di fenilalanina >10 mg/dl pregestazionali o nel I trimestre) ■ Positività autoanticorpi anti-Ro/SSA o anti-La/SSB in caso sospetto BAV, miocardite e fibroelastosi endocardica. Monitoraggio ecocardiografico da 16 a 26 settimane in donne con anamnesi positiva per BAV congenito ■ Infezione materna da Rosolia nel I trimestre di gravidanza ■ Assunzione di farmaci in gravidanza (litio, paroxetina, fluoxetina, ACE-inibitori, acido retinoico, gabapentin in monoterapia o politerapie con anticonvulsivanti, assunti nel I trimestre; FANS assunti nel III trimestre di gravidanza)
Indicazioni fetali	<ul style="list-style-type: none"> ■ Feti con aneuploidie o microdelezione 22q11 (o su indicazione del genetis) ■ Sospetta cardiopatia agli esame ecografici di screening ■ Malformazione extracardiaca fetale ■ Idrope fetale ■ Aritmie fetali persistenti (non sono incluse forme episodiche di bradicardia, tachicardia o extrasistolia) ■ NT ≥3,5 mm (≥99°centile) ■ Rigurgito della tricuspide nel I trimestre ■ Reverse del dotto venoso nel I trimestre solo se associato ad NT aumentata ■ Gravidanze gemellari monocoriali

Tabella C. *Indicazioni all'esecuzione di ecocardiografia fetale – “Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica” 2021.*

La diagnosi post-natale viene eseguita con ecocardiografia transtoracica e in alcuni casi più complessi può richiedere l'esecuzione di esami di II livello (RMN, Angio-TC o Cateterismo Cardiaco con Angiografia).

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi della stesura dei PDTA, come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania, sono:

- eliminare/contenere la variabilità sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;

- assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- migliorare gli esiti delle cure;
- eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

In base ai dati attualmente a disposizione aggiornati al 2021, si stima una prevalenza di pazienti affetti da CC in regione Campania di circa 10-12/1.000 abitanti (abitanti regione Campania: 5.839.000). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it). Nei Presidi della Rete (PDR) è prevista la presenza di personale medico con expertise specifico, con il ruolo di coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (DISEASE MANAGER). I nominativi dei Disease Manager, certificatori esperti per singola patologia o gruppi di essa nella rete malattie rare, sono infatti consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del Disease Manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta e/o lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (es. esami istologici, radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il Disease Manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare e di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati di cardiologia pediatrica e/o di cardiopatie congenite dell'adulto e di malattie rare, con indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web), da cui avviare un percorso di presa in carico multidisciplinare per la diagnosi ed il management;
- 2) risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
- 3) risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA ED USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

In caso di cardiopatia congenita il CASE MANAGER, che pone il sospetto di malformazione cardiaca congenita rara, è rappresentato dal pediatra di libera scelta (PLS) e dal Medico di Medicina Generale (MMG). In alternativa il sospetto di diagnosi può essere posto dal neonatologo, cardiologo, cardiologo pediatra o dal ginecologo che esegue l'ecografia strutturale in gravidanza. Ciascuna di queste figure, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, "sarà informata degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico".

Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal Cardiologo specialista in Cardiologia Pediatrica o Cardiopatie congenite dell'adulto del Presidio della Rete (PDR) (Allegato A).

L'iter diagnostico-assistenziale prevede che:

1. il sospetto di cardiopatia congenita rara può essere posto in epoca fetale dal ginecologo che esegue l'ecografia strutturale durante la gravidanza, o dopo la nascita, dal neonatologo, dal PLS, dal MMG, dal medico specialista cardiologo non appartenente al PDR o dal medico di Pronto Soccorso. I suddetti, valutando anamnesticamente e clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi che possono far sospettare la presenza di una cardiopatia congenita ed inviano il paziente presso il centro di riferimento regionale.

2. Il disease manager provvederà a:

a) qualora vi sia sospetto fetale di malformazione cardiaca, eseguire l'ecocardiogramma fetale per la conferma della diagnosi e per stabilire il successivo iter terapeutico alla nascita;

b) per i pazienti in età neonatale e pediatrica, posto il sospetto di cardiopatia congenita sulla base dei seguenti sintomi e segni clinici (soffi cardiaci, ritardo di crescita, scarsa alimentazione, vomito frequente, fatica respiratoria, rientramenti intercostali, epatomegalia e desaturazione, cianosi), confermare la diagnosi e avviare il management specifico (terapia medica, percutanea, chirurgica);

c) per i pazienti in età adulta, posto il sospetto di cardiopatia congenita sulla base dell'anamnesi positiva per CC diagnosticate e corrette in età pediatrica o sintomi come palpitazioni, angor, dispnea o soffi cardiaci di nuova insorgenza, confermare la diagnosi e avviare il management specifico.

Per la conferma diagnostica di cardiopatia congenita rara, lo specialista della rete (Disease Manager) provvederà a prescrivere, laddove appropriati, esami strumentali di I e II livello, esami di laboratorio e/o genetici, con codice R99. Inoltre, il Disease Manager potrà estendere lo screening ai familiari con esami di I livello.

3. Se confermata la diagnosi di Cardiopatia Congenita Rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RNG141);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
- c. definire protocollo di terapia;
- d. impostare il follow-up;
- e. gestire la fase di transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
- f. valutare i familiari, laddove ci sia un sospetto di cardiopatia familiare (codice R99).

4. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

5. Il follow-up potrà essere eseguito presso i centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di cardiopatie congenite

Il sospetto di cardiopatia congenita si basa su sintomi e segni che variano a seconda dell'età del paziente.

In epoca prenatale: anomalie strutturali del cuore evidenziate all'ecografia strutturale o presenza di fattori predisponenti a svilupparla (es. Sindromi Genetiche associate a CC, malformazioni extracardiache, familiarità per cardiopatia congenita, etc).

In epoca neonatale: scarsa alimentazione, scarso accrescimento, vomito, epatomegalia, fatica respiratoria e desaturazione.

In età pediatrica: scarsa tolleranza all'esercizio fisico, palpitazioni, scarsa alimentazione, alterati valori pressori.

In età adolescenziale/adulta: dolore toracico, dispnea, sincope, palpitazioni, scarsa tolleranza all'esercizio fisico, alterati valori pressori.

I pazienti con sospetto clinico vengono inviati al PDR, dove a seconda della complessità del quadro clinico, saranno indirizzati verso una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (regime di ricovero ordinario o regime di ricovero intensivo, se giunto attraverso la rete di emergenza neonatale, pediatrica e adulta) dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team che hanno una attività diretta nella diagnosi e nella gestione sono:

- il neonatologo/pediatra;
- il cardiologo specializzato in ecocardiografia fetale;
- il cardiologo specializzato in Cardiologia Pediatrica;
- il cardiologo specializzato in Cardiopatie Congenite dell'Adulto;
- il cardiologo specializzato in Emodinamica;
- il cardiologo esperto in Elettrofisiologia ed Impiantistica;
- il cardiologo esperto in Sindromi Genetiche e Malattie Rare;
- il genetista (in caso di pazienti con malattie genetiche);
- il cardiocirurgo pediatrico e dell'adulto;

- il ginecologo;
- il radiologo;
- l'anatomo-patologo;
- lo psicologo.

Nella fase di transizione tra età pediatrica ed età adulta è prevista la collaborazione tra il cardiologo pediatrico ed il cardiologo specializzato in Cardiopatie congenite dell'adulto, nonché la discussione dei casi in team multidisciplinare (cardiologo pediatra, cardiologo specializzato in Cardiopatie congenite dell'adulto).

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

I pazienti con cardiopatie congenite rare continuano il follow-up clinico-strumentale per tutta la vita.

Il follow-up può variare in base alla severità della patologia, alle condizioni cliniche del paziente e alla presenza di comorbidità e altre anomalie associate.

Il follow-up standard dei principali gruppi di Cardiopatie Congenite Rare può essere sintetizzato come segue:

- Trasposizione delle grandi arterie (TGA): controllo a 1-3-6-12 mesi dopo l'intervento chirurgico di correzione e successivamente ogni anno. L'esecuzione della Tomografia computerizzata (TC) coronarica o della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cardiaca è indicata una volta tra i 5-10 anni di età.
- Tetralogia di Fallot (ToF) o Agenesia della valvola polmonare (AP): controllo a 1-3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico di correzione e successivamente ogni anno. La RMN cardiaca è indicata mediamente dopo 10 anni dall'intervento.
- Valvola aortica Bicuspidale Familiare (BAV): a seconda del grado di disfunzione della valvola e di dilatazione dell'aorta, il follow-up dovrà essere eseguito ogni 6 mesi, 1 anno o 2 anni, in base all'indicazione del medico specialista.
- Anomalia di Ebstein: follow up a 1-3-6 mesi dopo l'intervento per i pazienti sottoposti a correzione chirurgica; follow-up annuale o biennale per i pazienti in storia naturale a seconda del grado di severità della patologia.

- CorTriatriatum: i pazienti con forme non ostruttive che non vengono sottoposte a correzione chirurgica continuano un follow-up annuale dal momento della diagnosi (che in alcuni casi può essere occasionale). I pazienti con forme severe ed ostruzione al ritorno venoso polmonare che vengono sottoposte a correzione iniziano 1-3-6 mesi dopo l'intervento e continuano un follow-up annuale.
- Persistenza della vena cava superiore sinistra che si connette all'atrio sinistro: seppur considerata una cardiopatia congenita rara, data la sua bassa incidenza, questa anomalia nella quasi totalità dei casi non necessita di correzione (quando presente in forma isolata e non associata ad altre malformazioni cardiache) né di follow-up dopo la diagnosi che spesso è occasionale.
- Tronco arterioso comune: controllo a 1-3-6-12 mesi dopo l'intervento chirurgico e successivamente ogni anno.
- CC complesse che richiedono correzione monoventricolare secondo il principio di Fontan: follow-up a 6 mesi a seconda del quadro clinico, a partire dal primo intervento chirurgico palliativo (shunt Sistemico-polmonare).

Il timing di follow-up di ogni Cardiopatia Congenita Rara è in ogni caso individuato in base alle esigenze di ogni singolo paziente.

5. PERCORSO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE

Terapia farmacologica

Al momento della diagnosi viene definita una terapia personalizzata in base al tipo di Cardiopatia Congenita Rara e della sua gravità.

Le scelte terapeutiche di tipo farmacologico per le cardiopatie congenite rare in età pediatrica sono limitate, poiché nella maggior parte dei casi la soluzione terapeutica è rappresentata dall'intervento chirurgico, o per via percutanea, di correzione radicale o palliazione.

Per gli adulti le opzioni di terapia sono invece volte al trattamento delle complicanze a lungo termine che possono insorgere come conseguenza della patologia.

Per la terapia farmacologica si rimanda all'allegato B del presente documento.

Trattamenti chirurgici

Di seguito il timing chirurgico standardizzato per le principali Cardiopatie Congenite Rare:

- Trasposizione delle grandi arterie (TGA): a setto interventricolare intatto prevede intervento di Switch arterioso tra 7 giorni e 3 settimane di vita; TGA con Difetto interventricolare (DIV): intervento di switch arterioso entro 6 settimane di vita.
- Atresia polmonare a setto interventricolare integro: intervento di palliazione (perforazione con catetere a radiofrequenza o shunt Sistemico-polmonare (S-P) o Stent nel Dotto arterioso di Botallo) eseguito nei primi giorni di vita; successiva correzione chirurgica nel 1°anno di vita in base alla morfologia del ventricolo destro.
- Tetralogia di Fallot (ToF): intervento di correzione tra 6-12 mesi di vita. In pazienti sintomatici (desaturazione persistente) di età<6 mesi, intervento di palliazione con shunt S-P. ToF con Absent Pulmonary Valve richiede intervento correttivo ad almeno 1 anno di vita.
- Tronco Arterioso Comune: correzione chirurgica precoce entro i primi mesi di vita di ricostruzione dell'efflusso polmonare mediante condotto valvolato; in alcuni casi può essere necessario un precedente intervento palliativo di bendaggio selettivo delle arterie polmonari.
- Valvola aortica bicuspidale familiare:
 - forme di stenosi valvolare severa presente alla nascita: valvuloplastica percutanea con pallone nel 1° mese di vita;
 - forme di stenosi valvolare di grado lieve- moderato: intervento di valvuloplastica percutanea con pallone, valvuloplastica chirurgica o sostituzione valvolare con protesi e/o condotto protesico (Bental).
- Cardiopatie Congenite rare che richiedono correzione monoventricolare secondo il principio di Fontan:
 - cardiopatie con iperafflusso polmonare: bendaggio dell'arteria polmonare a 4-6 settimane (entro i 3 mesi di vita);
 - cardiopatie con ipoafflusso polmonare: shunt s-p nel 1° mese;

- palliazione I stadio secondo Glenn: anastomosi tra la vena cava superiore e il ramo polmonare destro, o in caso di persistenza della vena cava superiore sinistra, anastomosi tra le due vene cave e i due rami polmonari (bi-Glenn) a 4-6 mesi di vita;
- palliazione II stadio con intervento di anastomosi cavo polmonare totale secondo Fontan (vena cava inferiore - atrio destro) a 4-7 anni (15-20 kg).
- Anomalia di Ebstein:
 - forme severe: correzione chirurgica monoventricolare secondo le fasi sopraelencate;
 - forme lievi-moderate: terapia medica.
- CorTriatriatum: intervento chirurgico di resezione della membrana in caso di ostruzione al ritorno venoso polmonare in atrio sinistro.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

Il paziente con cardiopatia congenita rara può presentare diversi tipi di quadri clinici di emergenza che richiedano un intervento immediato. Questi possono essere classificati come segue:

- Emergenze che richiedano un intervento emodinamico e/o cardiocirurgico;
- Emergenze legate a scompenso cardiaco;
- Emergenze aritmiche.

Emergenze che richiedono intervento emodinamico/cardiocirurgico

1. *Cardiopatie con ipoafflusso polmonare* (esempio: Tetralogia di Fallot, Agenesia della valvola polmonare, Anomalia di Ebstein severa): in questo caso la condizione di urgenza è determinata dalla importante ed improvvisa riduzione del flusso polmonare. Il quadro clinico è caratterizzato dalla cianosi generalmente severa. La diagnosi si basa sulla misurazione della saturazione (<80%) e l'emogasanalisi; può essere poi confermata dall'evidenza ecocardiografica della riduzione del flusso polmonare. La diagnosi differenziale si pone con patologie acute respiratorie (esacerbazione di infezioni respiratorie, broncostenosi, infiammazione pleurica con versamento, pneumotorace) che comportano desaturazione generalmente responsiva alla somministrazione di O₂. Il trattamento di questo tipo di

emergenze può variare dalla somministrazione di O₂ tramite nasocannule, all'intubazione orotracheale, alla necessità di intervento chirurgico/emodinamico palliativo (shunt sistemico-polmonare, valvuloplastica polmonare percutanea).

2. *Cardiopatie con ipoafflusso sistemico* (esempio: atresia della valvola aortica, valvola aortica bicuspidale con stenosi severa): in queste patologie la condizione di emergenza è determinata dalla riduzione del flusso sistemico. Il quadro clinico è caratterizzato dall'ipoperfusione periferica che si manifesta come pallore cutaneo, ipotensione, dolore toracico e sincope fino allo shock cardiogeno. La diagnosi si basa sul monitoraggio della frequenza cardiaca, sulla misurazione della pressione arteriosa, valutazione dei polsi periferici ed emogasanalisi e può essere confermata dall'evidenza ecocardiografica di severa ostruzione all'efflusso sistemico associata ad ipocinesia ventricolare più o meno severa. La diagnosi differenziale viene posta con altre condizioni che possono determinare stati transitori di ipotensione acuta (shock settico), altre forme di sincope (sincopi aritmiche o vaso-vagali) ed altre forme di dolore toracico non da causa cardiaca. Il trattamento di questo tipo di emergenze varia a seconda della gravità del quadro clinico, ma può richiedere l'infusione di farmaci inotropi o l'intervento chirurgico/emodinamico di urgenza (chirurgia per dissezione aortica, valvuloplastica aortica percutanea).

3. *Cardiopatie con circolazione in parallelo* (trasposizione dei grandi vasi): la condizione di emergenza è determinata dalla circolazione sistemica di sangue ipossigenato. Il quadro clinico acuto è caratterizzato dalla cianosi severa (SpO₂<70%) non responsiva alla somministrazione di O₂. La diagnosi differenziale va posta con le altre condizioni di desaturazione severa (ipertensione polmonare neonatale) non sempre responsive alla sola somministrazione di O₂. Il trattamento è inizialmente palliativo farmacologico (infusione di Prostaglandine per mantenere la pervietà del dotto arterioso di Botallo), emodinamico (procedura percutanea di atriosettostomia secondo Rashkind) e definitivo cardiocirurgico (switch arterioso).

Emergenze legate a scompenso cardiaco

Cardiopatie che possono portare scompenso cardiaco prima e dopo la correzione chirurgica (Doppia uscita dal ventricolo destro, cuore univentricolare, cardiopatie funzionalmente univentricolari sottoposte a palliazione chirurgica secondo Fontan): la condizione di emergenza è determinata dalla congestione cardiaca e polmonare che comportano difficoltà respiratorie e accumulo di liquidi periferici. Il quadro clinico è caratterizzato dalla dispnea, tachipnea, sudorazione fredda, difficoltà nell'alimentazione, tachicardia ed edemi periferici. La diagnosi è principalmente clinica (esame obiettivo e valutazione dei parametri vitali). La diagnosi differenziale viene posta con le cause respiratorie di dispnea. Il trattamento si basa sulla somministrazione di diuretico per via endovenosa o può richiedere l'intervento palliativo chirurgico e/o emodinamico (disostruzione del condotto di Fontan). In caso di enteropatia proteino-disperdente non responsiva al trattamento con diuretici potrebbe essere richiesta somministrazione di albumina anche per lunghi periodi.

Altra cardiopatia che può presentarsi con scompenso è l'anomala origine dell'arteria coronaria sinistra dalla arteria polmonare (ALCAPA). La condizione di emergenza è determinata dall'ipoperfusione coronarica con conseguente riduzione della funzione cardiaca. Il quadro clinico, generalmente grave, varia a seconda del tipo di anomalia coronarica, ma spesso è caratterizzato da segni clinici e strumentali di ischemia, scompenso cardiaco, fino all'arresto cardiaco. La diagnosi differenziale deve essere posta con patologie quali cardiomiopatia dilatativa primitiva, miocardite fulminante, arresto cardiaco su base aritmica. Il trattamento di stabilizzazione richiede l'intubazione del paziente, l'infusione di farmaci inotropi e vasopressori fino alla rianimazione cardiopolmonare. Il trattamento definitivo è essenzialmente cardiocirurgico.

Emergenze aritmiche

Tutti i pazienti con cardiopatie congenite rare possono andare incontro ad emergenze aritmiche, che in alcuni casi possono sovrapporsi al quadro clinico principale e in altri casi possono essere conseguenza dell'anomalia strutturale cardiaca o dell'intervento chirurgico di correzione (es. anomalia di Ebstein, anomalie coronariche, Tetralogia di Fallot dopo correzione chirurgica). La maggior parte delle emergenze aritmiche riguardano le forme sopraventricolari (tachicardie atriali ectopiche, tachicardie da rientro intra-atriale o intra-ventricolare); meno frequenti sono le tachiaritmie ventricolari e le bradiaritmie (extrasistolia ventricolare complessa, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, blocco atrioventricolare avanzato).

Il quadro clinico varia a seconda dell'aritmia e della gravità della stessa; le tachiaritmie sopraventricolari si manifestano con palpitazioni e capogiro, oppure nei neonati direttamente in forma di scompenso cardiaco. Le tachiaritmie ventricolari complesse e le bradiaritmie possono manifestarsi direttamente con quadri di sincope e arresto cardiaco.

Il trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari è generalmente farmacologico (infusione endovenosa di farmaci antiaritmici), mentre il trattamento delle tachiaritmie ventricolari può richiedere nelle forme gravi anche la rianimazione cardiopolmonare. Le bradiaritmie possono richiedere l'impianto in urgenza di un PMK temporaneo.

Il paziente con cardiopatia congenita rara in età pediatrica o adulta richiede generalmente il trattamento dell'emergenza/urgenza cardiologica presso i centri di riferimento per tali patologie (vedi Allegato A), in particolare laddove richiesto un approccio emodinamico o chirurgico. L'emergenza/urgenza cardiologica, laddove non richieda trattamenti particolari (emodinamico e chirurgico), e non cardiologica possono essere gestite nell'ambito della rete dei Centri di riferimento principali e Centri di prossimità di emergenza.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per Cardiopatie Congenite Rare (RNG141), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА

1. Fase 1 – SOSPETTO CLINICO, prima valutazione presso neonatologo, PLS/MMG, cardiologo, ginecologo (per il sospetto in epoca fetale) o pronto soccorso: % di pazienti con sospetto di cardiopatia congenita per cui si richiedano esami di Primo livello (Visita Cardiologica, ECG, Ecocardiogramma).
2. Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO: % pazienti che vengono inviati ai centri di riferimento regionali per le Cardiopatie Congenite.
3. Fase 3 – DIAGNOSI: % di pazienti con diagnosi di cardiopatia congenita rara con al denominatore numero totale pazienti sospettati al momento degli esami di primo livello.
4. Fase 4 – PRESA IN CARICO: % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente (es. Esecuzione degli esami prescritti, assunzione dei farmaci, etc).

5. FASE 5 – USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PDR: Tranne che in casi selezionati e specifici, il monitoraggio clinico del paziente con CC è continuo, come da linee guida.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del pediatra di libera scelta o medico di medicina generale. Il codice di esenzione (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR (Disease Manager) referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Lo stesso codice di esenzione potrà essere utilizzato dal Disease Manager per allargare lo screening ai familiari.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDТА

- 1) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
- 2) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- 3) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo pediatra o cardiologo specialista in cardiopatie congenite dell'adulto);
- 4) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo pediatra, cardiologo specialista in cardiopatie congenite dell'adulto); formazione e aggiornamento del personale;

5) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (PLS/ MMG, specialista) per sottovalutazione delle condizioni cliniche;

6) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA

A.O.R.N. Ospedali dei Colli - PO Monaldi

- Prof.ssa Maria Giovanna Russo, U.O.C. Cardiologia Pediatrica e UTIC, AORN dei Colli, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli";
- Prof. Giuseppe Limongelli, Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli";
- Dott. Berardo Sarubbi, UOSD Cardiopatie Congenite dell'Adulto (GUCH), AORN dei Colli;
- Dott.ssa Annapaola Cirillo, U.O.C. Cardiologia Pediatrica e UTIC & Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN Colli, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli";
- Dott.ssa Adelaide Fusco, U.O.C. Cardiologia Pediatrica e UTIC & Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN Colli, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli".

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria; Prof. Andrea Ballabio; Dott. Angelo D'Argenzio; Dott.ssa Maria De Giovanni; Prof. Antonio Del Puente; Dott.ssa Mariella Galdo; Dott. Orfeo Mazzella; Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice; Prof. Giancarlo Parenti; Dott. Gaetano Piccinocchi; Prof.ssa Margherita Ruoppolo; Dott. Gioacchino Scarano; Prof. Raffaele Scarpa; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Ugo Trama; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Antonio Varone; Dott. Carlo Vita.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Marialuisa Mazzella.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

Direzione Generale Tutela della Salute - Staff funzioni di supporto tecnico operativo - Attività Consultoriali e Assistenza Materno Infantile: Dott. Pietro Buono.

Direzione Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

12. GRUPPO DI VALIDAZIONE DEL PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AORN dei Colli, Napoli; AORN Santobono, Napoli; AOU Federico II, Napoli; AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AORN Cardarelli, Napoli; AO San Pio, Benevento.

Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere: Dott.ssa Veronica Diana e Prof Giuseppe Limongelli, referenti AORN dei Colli, Napoli; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono-Pausillipon, Napoli; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Eliana Raiola e Dott. Matteo Della Monica, referenti AORN Cardarelli, Napoli; Dott. Roberto Della Casa, referente AO San Pio, Benevento.

Referenti ASL Malattie Rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Antonio Orsi, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Immacolata Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

Tavolo Tecnico Regionale per le Malattie Rare - Malattie dell'apparato circolatorio:
Coordinatore: Prof. Giuseppe Limongelli; Referenti: Prof. Paolo Calabrò; Prof.ssa Maria Giovanna Russo; Prof.ssa Mariangela Losi; Dott. Rodolfo Paladini; Prof. Federico Piscione; Dott. Michele D'Alto; Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott. Ciro Mauro.

Associazioni: Forum campano associazioni Malattie rare.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Capozzi G. *et al.* Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and early changes in the Campania Region. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:368-374.
2. Khairy P. *et al.* Changing Mortality in Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56 (14).
3. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA *et al.* Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *EurHeart Journal* 2010; 31: 2915-2957.
4. Digilio MC. *et al.* Le basi genetiche delle cardiopatie congenite. *Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.* 2014; 44: 173-186.
5. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, *et al.* Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:2183-2242.
6. Malvindi PG *et al.* Anomalia di Ebstein: diagnosi e trattamento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2015; 16:175-185.
7. British National Formulary for Children 2016- 2017. Published jointly by the British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society, the Royal College of Paediatrics and Child Health and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group.
8. Liqun J, Yun G, Kun S, Jie Y and YuQ. Congenital heart disease discrimination in fetal Echocardiogram based on 3d feature fusion. 2016 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), 2016-09, p.3419-3423.

9. Bouma BJ; Mulder BJM. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circulation Res* 2017; 120:908-922.
10. The Task Force on Transposition of the Great Arteries of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC): Sarris GE, Balmer C, Bonou P, Comas JV, de Cruz E, Di Chiara L, Di Donato RM, Fragata J, Jokineep n TE, Kirvassilis G, Lyytrivi I, Milojevic M, Sharland G, Siepe M, Stein J, Valsan Buchel E and Vouhé PR. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 51: e1- e32.
11. Saxena A, Relan J, Agarwal R, Awasthy N, Azad S, Chakrabarty M et al. Guidelines for the management of common congenital heart diseases in India: A consensus statement on indications and timing of intervention. *Indian Heart Journal* 2019; 71: 207-223.
12. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73:1494-1563.
Correction: *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 2361.
13. BJack Rychik, Andrew M Atz, David S Celermajer, Barbara J Deal, Michael A Gatzoulis, Marc H Gewillig, Tain-Yen Hsia, Daphne T Hsu, Adrienne H Kovacs, Brian W McCrindle, Jane W Newburger, Nancy A Pike, Mark Rodefeld, David N Rosenthal, Kurt R Schumacher, Bradley S Marino, Karen Stout, Gruschen Veldtman, Adel K Younoszai, Yves d'Udekem. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. On behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and

Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, *Circulation*. 2019 Jul 1; 140 : e234–e284.

14. Dominica Zentner, David S Celermajer, Thomas Gentles, Yves d'Udekem, Julian Ayer, Gillian M Blue, Cameron Bridgman, Luke Burchill, Michael Cheung, Rachael Cordina, Evelyn Culnane, Andrew Davis, Karin du Plessis, Karen Eagleson, Kirsten Finucane, Belinda Frank, Sebastian Greenway, Leeanne Grigg, Winita Hardikar, Tim Hornung, Jenny Hynson, Ajay J Iyengar, Paul James, Robert Justo, Jonathan Kalman, Nadine Kasparian, Brian Le, Kate Marshall, Jacob Mathew, David McGiffin, Mark McGuire, Paul Monagle, Ben Moore, Julie Neilsen, Bernadette O'Connor, Clare O'Donnell, Andreas Pflaumer, Kathryn Rice, Gary Sholler, Jonathan R Skinner, Siddharth Sood, Juliet Ward, Robert Weintraub, Tom Wilson, William Wilson, David Winlaw, Angela Wood. Management of People With a Fontan Circulation: a Cardiac Society of Australia and New Zealand Position Statement. *Heart, Lung and Circulation*. Volume 29, Issue 1, January 2020, Pages 5-39.
15. Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica, SIEOG Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica e Metodologie Biofisiche, Novembre 2021.

14. SITOGRAFIA

1. AORN - Ospedali dei Colli:

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

2. REGIONE CAMPANIA:

<https://www.regione.campania.it/>

3. AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

4. PUBMED:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

5. MINISTERO DELLA SALUTE:

<https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto;>

**Tabella 1: ELENCO CARDIOPATIE CONGENITE RARE
(RNG141)**

AGENESIA DELL'ARTERIA POLMONARE
AGENESIA DELLA VALVOLA MITRALE
AGENESIA DELLA VALVOLA POLMONARE - DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE - DOTTO ARTERIOSO PERVIO
AGENESIA DELLA VALVOLA POLMONARE - TETRALOGIA DI FALLOT - ASSENZA DEL DOTTO ARTERIOSO
AGENESIA DELLA VALVOLA TRICUSPIDE
AGENESIA DELLA VENA CAVA SUPERIORE
ANOMALIA DELLA VALVOLA TRICUSPIDE DI EBSTEIN
ANOMALIA DI EBSTEIN
ASSENZA CONGENITA DELLA VALVOLA POLMONARE
ASSENZA DEL TRONCO VENOSO ANONIMO
ATRESIA DELLA MITRALE
ATRESIA DELLA TRICUSPIDE
ATRESIA DELLA VALVOLA AORTICA
ATRESIA POLMONARE - DIFETTO DEL SETTO INTERVENTRICOLARE
ATRESIA POLMONARE - SETTO VENTRICOLARE INTEGRO
CARDIOPATIE UNIVENTRICOLARI
CONNESSIONI ATRIOVENTRICOALI CRISS-CROSS
COR TRIARIATUM DEXTER
COR TRIARIATUM SINISTER
CUORE CRISS-CROSS
CUORE MONOVENTRICOLARE CON VALVOLA ATRIO-VENTRICOLARE SINGOLA
CUORE TRIARIALE
CUORE UNIVENTRICOLARE
ANOMALIA DI UHL
INTERRUZIONE DELLA IVC

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

IVC DESTRA CHE SI COLLEGA ALL'ATRIO SINISTRO
MALFORMAZIONE CARDIACA RARA
MALFORMAZIONE CONGENITA DELLA TRICUSPIDE
MICROCEFALIA - SINDROME FACIO-CARDIO-SCHELETRICA, TIPO HADZISELIMOVIC
PERSISTENZA DELLA VENA CAVA SUPERIORE SINISTRA CHE SI CONNETTE ALL'ATRIO SINISTRO
SINDROME ALCAPA
SINDROME ASSENZA DELLA VALVOLA POLMONARE - DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE - DOTTO ARTERIOSO PERVIO
SINDROME BLAND WHITE GARLAND
SINDROME CARDIOPATIE-RITARDO DELLO SVILUPPO-DISMORFISMI FACCIALI
SINDROME DA ORIGINE ANOMALA DELLA CORONARIA DI SINISTRA DALL'ARTERIA POLMONARE
SINDROME DA TORTUOSITA DELLE ARTERIE
SINDROME DEFICIT COGNITIVO-FACIES GROSSOLANA-CARDIOPATIA-OBESITA-COINVOLGIMENTO POLMONARE-BASSA STATURA-DISPLASIA SCHELETRICA
SINDROME DEL CUORE SINISTRO IPOPLASICO
SINDROME DELLA SCIMITARRA
SINDROME DI HADZISELIMOVIC
SINDROMI RARE CON MALFORMAZIONI CARDIACHE
STENOSI CONGENITA DELLA IVC
STENOSI CONGENITA DELLA TRICUSPIDE
SVC DESTRA CHE SI COLLEGA ALL'ATRIO SINISTRO
SVC SINISTRA CHE SI COLLEGA ALL'ATRIO SINISTRO
TRASPOSIZIONE CONGENITAMENTE NON CORRETTA DELLE GRANDI ARTERIE CON COARTAZIONE
TRASPOSIZIONE DELLE GRANDI ARTERIE
TRONCO ARTERIOSO COMUNE
VALVOLA AORTICA BICUSPIDE FAMILIARE
VENTRICOLI SUPERO-INFERIORI

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA
VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA CON DIFETTO DEL SETTO ATRIOVENTRICOLARE, STENOSI POLMONARE, ETEROTASSIA
VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA CON DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE SOTTOPOLMONARE
VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA CON DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE SOTTOPOLMONARE NON CONNESSO
VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA CON DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE SUBAORTICO O DOPPIAMENTE CONNESSO
VENTRICOLO DESTRO A DOPPIA USCITA CON DIFETTO DEL SETTO VENTRICOLARE SUBAORTICO O DOPPIAMENTE CONNESSO CON STENOSI POLMONARE
VENTRICOLO SINISTRO A DOPPIA USCITA

**Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI
RNG141 - SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED
INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI**

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITA' OPERATIVE
AORN dei Colli - Monaldi, Napoli*	U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e UTIC
	UOSD Cardiopatie Congenite dell'Adulto (GU CH)
	Unità di Malattie Cardiovascolari Genetiche e Rare
AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli*	S.C. Pediatria 1
	S.S.D. Cardiologia

**centri di riferimento regionali identificati dal Piano Ospedaliero Regionale del 2016 e dalla Legge Regionale 26 Febbraio 1998, n. 2.*

ALTRI CENTRI CERTIFICATORI	UNITA' OPERATIVE
AORN A. Cardarelli, Napoli	U.O.C. Genetica Medica
AO San Pio - G. Rummo, Benevento	U.O.S.D. Genetica Medica
AOU Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli	DAI Materno Infantile
	DAI Medicina di laboratorio e trasfusionale – UOC Genetica Medica

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

AOU Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli	DAI Medicina Interna e Specialistica C.C. - U.O.C. 2 Neurologia
	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - U.O.C. Cardiomiologia e Genetica Medica
	DAI Materno Infantile

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

Terapia farmacologica per pazienti pediatrici con Cardiopatie Congenite

TERAPIA	POSOLOGIA	NOTE
Alprostadiil	Nel neonato: 0,001-0,1 mcg/kg/minuto in infusione continua mediante accesso ombelicale.	Utilizzato come terapia palliativa, non definitiva, per mantenere temporaneamente aperto il dotto arterioso fino a quando non possa essere effettuato un intervento chirurgico correttivo o palliativo in neonati con difetti cardiaci congeniti e la cui sopravvivenza dipenda dalla beanza del dotto arterioso.
Furosemide	Dopo i primi 7-10 giorni di vita dosaggio iniziale di 1 mg/kg/die per infusione endovenosa lenta o per os.	Utilizzo secondo L. 648/96_Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione:" Edemi di genesi cardiaca". Preparazione galenica magistrale per la somministrazione per os.
Indometacina	3 dosi di indometacina 0,2 mg/kg ogni 12 ore per via endovenosa.	Utilizzo secondo L. 648/96 Lista farmaci pediatrici sistema nervoso ed apparato muscolo- scheletrico, per l'indicazione: " Chiusura del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati pretermine".
Spironolattone	1 mg/kg/die per os.	Utilizzo secondo L. 648/96 Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione:

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

		" Stati edematosi secondari". Preparazione galenica magistrale.
Captopril	0,1-2 mg/kg TID per os.	Utilizzo secondo L. 648/96_Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione: "Scompenso cardiaco". Preparazione galenica magistrale.
Enalapril	0,1 mg/kg/ BID (massimo 0,5 mg/kg/BID dopo due settimane dall'inizio del trattamento) per os.	Utilizzo secondo L. 648/96 Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione: " Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco". Preparazione galenica magistrale.
Losartan	<20 kg: 0,5- 1,4 mg/kg/die per os. >20 kg e <50 kg: 25 mg/die per os. >50 kg: 50 mg/die per os.	Utilizzo secondo L. 648/96_Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione: "Ipertensione arteriosa nel bambino". Preparazione galenica magistrale.
Carvedilolo	0,05- 0,350 mg/kg/BID (massimo 25 mg/die) per os.	Utilizzo secondo L. 648/96_Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, per l'indicazione:" Scompenso cardiaco". Preparazione galenica magistrale.
Warfarin	<u>Neonato:</u> 200 mcg/kg come dose singola il 1° giorno, diminuire a 100 mcg/kg una volta/die per i 3 giorni seguenti, poi valutare i parametri i INR. Per os. <u>Bambino 1 mese-18 anni:</u> 200 mcg/kg come dose singola il	Utilizzo secondo L. 648/96_Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici:" Profilassi secondaria della trombosi venosa e della embolia polmonare". Preparazione

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

	1° giorno (max 10 mg), diminuire a 100 mcg/kg una volta/die per i 3 giorni seguenti (max 5 mg), poi valutare i parametri INR. Per os.	galenica magistrale.
Propranololo (Trattamento aritmie)	0,25- 0,50 mg/kg 3-4 volte al giorno (massimo 160 mg/ die) per os.	Distribuzione Territoriale.
Ibuprofene nell' indicazione "Chiusura del dotto arterioso".	Neonati: inizialmente 10 mg/kg per 1 dose, a seguire 5 mg/ kg ogni 24 ore per due dosi, per infusione endovenosa lenta.	Terapia ospedaliera.

Terapia farmacologica per pazienti adulti con Cardiopatie Congenite

TERAPIA	INDICAZIONE	NOTE
Antiaggreganti (acido acetilsalicilico, clopidogrel)	Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica.	Distribuzione Territoriale.
Anticoagulanti orali (apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban, warfarin, acenocumarolo)	Profilassi e terapia dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda.	Distribuzione Territoriale; Per la prescrizione di dabigatran, rivaroxaban, edoxaban ed apixaban per l'indicazione "Trattamento e profilassi della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare" è necessaria la compilazione del Piano Terapeutico web-based AIFA.
Anticoagulanti iniettivi	Trattamento e prevenzione della trombosi venosa profonda.	Distribuzione Territoriale.

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici (doxazosina)	Ipertensione arteriosa.	Distribuzione Territoriale.
Beta-bloccanti	Ipertensione arteriosa; angina pectoris; aritmia tachicardica.	Distribuzione Territoriale. Il nadololo può essere prescritto ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "Prevenzione delle aritmie in pazienti affetti da Sindrome del QT lungo (LQTS)." (L. 648/96_ Lista farmaci patologie cardiache).
Agonisti dei recettori dell'imidazolina (clonidina)	Ipertensione arteriosa.	Distribuzione Territoriale.
Antipertensivi antiadrenergici ad azione centrale (metildopa)	Ipertensione da moderata a grave.	Distribuzione Territoriale.
ACE-inibitori in monoterapia o in associazione	Ipertensione; insufficienza cardiaca.	Distribuzione Territoriale.
Sartani in monoterapia o in associazione	Ipertensione; insufficienza cardiaca.	Distribuzione Territoriale.
Diuretici in monoterapia o in associazione	Trattamento di edemi.	Distribuzione Territoriale.
Calcio-antagonisti	Ipertensione; angina; aritmie cardiache (verapamil, diltiazem).	Distribuzione Territoriale.
Antiarritmici	Aritmie cardiache.	Distribuzione Territoriale. La mexiletina può essere prescritta ai sensi della

PD TA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

		legge 648/96 per l'indicazione "Prevenzione delle aritmie in pazienti (in età pediatrica e adulta) affetti da sindrome del QT lungo (LQTS) (come Add-on al Nadololo)." (L. 648/96_ Lista farmaci patologie cardiache).
Potassio Cloruro (comprese)	Prevenzione e correzione del deficit potassico dell'organismo.	Distribuzione Territoriale.
Digossina	Insufficienza cardiaca cronica; fibrillazione e del flutter atriale cronico.	Distribuzione Territoriale.
Ivabradina	Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.	Distribuzione Territoriale.
Sacubitril/Valsartan	Insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione.	Distribuzione Territoriale. Necessaria la compilazione del Piano Terapeutico web-based AIFA.

Prescrizione SSR

La terapia con farmaci classificati ai fini della rimborsabilità in classe A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

Per i farmaci classificati A-PHT, il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente o presso le Farmacie Convenzionate per i farmaci per i quali è prevista la "Distribuzione per conto". Per i farmaci destinati alla somministrazione orale e prescritti ai sensi della legge 648/96 (compresi quelli per cui sono necessari allestimenti di preparazioni galeniche magistrali) dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e

PDTA CARDIOPATIE CONGENITE RARE REGIONE CAMPANIA

assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Terapia Ospedaliera

La somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. Per i farmaci prescritti ai sensi della legge 648/96 la somministrazione avviene dopo acquisizione del consenso informato ed assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.