



**Ospedale Fatebenefratelli
"S. Giovanni Calibita Isola Tiberina"**

Ambulatorio per lo studio e il follow up delle Amiloidosi Sistemiche e delle Gammopatie Monoclonali

Medico responsabile: Marco Di Girolamo - tel. 06 6837796 / 6837288 - marco.digi@tin.it
Isola Tiberina - Via di Ponte Quattro Capi, 39 (piano 2 scala B) 00186 Roma

**AMILOIDOSI SISTEMICHE E GAMMAPATIE MONOCLONALI
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

(elaborato nel mese di Maggio 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Inquadramento nosologico	2
1.2 Epidemiologia	3
2. Revisione dei Protocolli e linee guida esistenti	4
3. Diagnosi	5
3.1 Sospettare l'amiloidosi	5
3.2 Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica	5
3.3 Cercare i depositi di amiloide	5
3.4 Tipizzare la natura dei depositi di amiloide	6
3.5 Elementi indispensabili per effettuare la diagnosi (clinici, biochimici, strumentali o genetici)	6
4. Terapia	9
5. Implementazione del PDTA	10
5.1 Definizione operativa del percorso diagnostico	10
5.2 Dalla fase dell'accertamento diagnostico al trattamento	11
5.3 Trattamenti medici e chirurgici, anche in emergenza-urgenza	12
5.4 La gestione da parte del centro ospedaliero di riferimento	12
5.5 Collegamento con i servizi territoriali	13
6. Le Associazioni dei malati	14
Bibliografia	15
Allegato. Prospetto riepilogativo dell'iter per la diagnosi delle amiloidosi sistemiche	16

1. Inquadramento della malattia

1.1 Inquadramento nosologico

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie causate dal deposito in vari tessuti di proteine anomale in forma di fibrille. La diversità delle proteine che causano ciascun tipo di amiloidosi, di cui se ne sono individuate più di 20 tipi, determina differenti scelte terapeutiche e differenti risultati a distanza, dal momento che la produzione delle fibrille è dovuta a cause e sedi molto differenti ⁽¹⁾. Ciò vale soprattutto per le 3 forme più frequenti:

- Amiloidosi **AL**, causata da un eccesso di produzione di catene leggere (LIGHT) delle Ig da parte di un particolare tipo di cellule del midollo osseo (le plasmacellule);
- Amiloidosi **AA**, causata da un eccesso di produzione di una proteina della fase acuta "infiammatoria" SAA, nel corso di processi infettivi o infiammatori cronici da parte di cellule del fegato o dai monociti/macrofagi circolanti;
- Amiloidosi **TTR**, causata da una mutazione genetica della struttura di una proteina normalmente presente nell'organismo, la transtiretina (prodotta principalmente dalle proteine del fegato) con funzioni di trasporto della vitamina A e della tiroxina. La mutazione determina il deposito irreversibile della proteina strutturalmente alterata nei tessuti;

Nelle **Tabelle 1 e 2** è riportato un elenco dettagliato delle diverse tipologie di amiloidosi da un punto di vista nosologico:

Tabella 1 - Elenco delle proteine fibrillari di amiloide e loro precursori

Proteina di amiloide	Precursore	Sistemica (S) Localizzata (L)	Sindrome o tessuto coinvolto
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	Primitiva associata a mieloma
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	Primitiva associata a mieloma
ATTR	Transthyretin	S, L	Familiare (Portogallo, Giappone, Svezia), senile sistemica, sinovia e tendini
AA	(Apo) serum AA	S	Secondaria, reattiva
A β_2 M	β_2 -microglobulin	S, L	Emodialisi periodica, articolazioni
AApoAI	Apolipoprotein AI	S, L	Familiare
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	Familiare
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadica, dell'età anziana
AGel	Gelsolin	S	Familiare (Finlandia)
ALys	Lysozyme	S	Familiare
AFib	Fibrinogen α -chain	S	Familiare
ACys	Cystatin C	S	Familiare (Islanda)
ABri	ABriPP	S	Familiare, demenza (Britannia)
ADan	ADanPP	L	Familiare, demenza (Danimarca)
A β	A β protein precursor (A β PP)	L	M. di Alzheimer, forma senile familiare (Olanda)
APrP	Prion protein ^{scrapie}	L	Encefalopatia spongiforme
ACal	(Pro)calcitonin	L	Tumore tiroideo a cellule C
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide	L	Isole di Langerhans, insulinoma
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	Cavità cardiache atriali
APro	Prolactin	L	Ipfisi senile, prolattinoma
AIns	Insulin	L	Iatrogenica
AMed	Lactadherin	L	Senile, aorta, parete media
AKer	Kerato-epithelin	L	Familiare, cornea
ALac	Lactoferrin	L	Cornea
A(<i>tbn</i>)*	<i>tbn</i>	L	Tumori odontogeni

* A(*tbn*) = to be named (in attesa di una denominazione)

Tabella 2 - Classificazione clinica

Amiloidosi primaria (AL)	<ul style="list-style-type: none"> • Non associata a malattie preesistenti o coesistenti • Associata a mieloma multiplo
Amiloidosi secondaria o reattiva (AA)	<ul style="list-style-type: none"> • Associata a malattie infettive croniche (es. osteomielite, TBC, lebbra) • Associata a malattie infiammatorie croniche (es. artrite reumatoide)
Amiloidosi ereditaria	<ul style="list-style-type: none"> • Associata alla febbre mediterranea (tipo AA) • Associata a sindromi neuropatiche, renali, cardiovascolari (tipo ATTR, Gel, Lys, Fib, ecc.)
Amiloidosi locale	<ul style="list-style-type: none"> • Depositi focali, simil-tumorali, spesso in ghiandole endocrine
Amiloidosi "senile"	<ul style="list-style-type: none"> • Associata all'invecchiamento (soprattutto a livello del cuore e dell'encefalo)
Amiloidosi dell'emodialisi (β_2m)	<ul style="list-style-type: none"> • Associata a emodialisi protratta per mesi od anni.

Nomenclature Committee of International Society of Amyloidosis ⁽²⁾

Per impostare correttamente la terapia è fondamentale conoscere l'esatta natura delle fibrille di amiloide presenti nei tessuti, in associazione con altri fattori di cui si deve tener conto (età del paziente, organi coinvolti, condizioni cliniche generali, ecc.).

1.2 Epidemiologia ⁽³⁻⁵⁾

I dati epidemiologici disponibili sono scarsi e non rappresentativi del fenomeno, dal momento che la diagnosi di amiloidosi è spesso tardiva o misconosciuta per la reale difficoltà a valutare e riconoscere i sintomi d'esordio, di solito altamente aspecifici. L'incidenza stimata dell'amiloidosi AL è attorno a 5.1-12.8/milione di persone/anno (popolazione U.S.A.)⁽⁶⁾. I dati epidemiologici tuttavia dovrebbero essere valutati sulla popolazione del territorio di appartenenza. Per tale motivo in Italia è preferibile fare riferimento alla casistica del Centro per l'Amiloidosi del Policlinico S. Matteo di Pavia che, su 836 pazienti (dati del 2008), indicava come l'amiloidosi AL riguardasse il 68% dei casi, l'amiloidosi ereditaria TTR il 20% dei casi, l'amiloidosi AA l'11% dei casi. Le altre varianti, pari a circa l'1% del totale dei casi di amiloidosi (AApoAl, ALys, AGel, ACys, AFib, ecc.), hanno una incidenza variabile da nazione a nazione, tanto da rendere difficile una valutazione statistica sulla reale incidenza nella popolazione. Si stima infine che in Italia compaiano circa 800 nuovi casi di amiloidosi ogni anno, tuttavia si ritiene che la rarità dei casi segnalati possa essere dovuto, almeno in parte, ad un ritardo diagnostico (e talvolta ad una mancata diagnosi) di mesi, od addirittura di anni, per la scarsità dei sintomi all'esordio e per la lentezza e delle manifestazioni di danno negli organi.

2. Revisione dei Protocolli e linee guida esistenti (nazionali e internazionali)

Esistono consolidate linee guida diagnostiche e protocolli terapeutici ⁽⁷⁻¹⁰⁾ per il tipo più frequente di amiloidosi (AL). Le scelte decisionali seguono quanto indicato nella International Society of Amyloidosis (di cui anche il responsabile del nostro centro fa parte) e recepite dalla Società Italiana per l'Amiloidosi (S.I.A.), che ha come centro di riferimento nazionale l'IRCCS-Policlinico S. Matteo di Pavia.

Nelle riunioni annuali del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi, a cui anche il nostro centro partecipa, vengono messi a punto revisioni ed aggiornamenti dei protocolli terapeutici. Esiste inoltre un sito ufficiale della Società consultabile on line (<http://www.amiloidosi.it>) che consente anche una integrazione delle sperimentazioni cliniche in atto presso i centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi tra le opportunità terapeutiche. Segnaliamo tra l'altro che dal 18 al 21/04/2010 si è tenuto a Roma il XII simposio internazionale sulle Amiloidosi sistemiche, al quale il nostro centro ha attivamente partecipato presentando cinque comunicazioni/poster.

- La terapia farmacologica per l'amiloidosi è principalmente dedicata all'amiloidosi AL e la scelta della migliore strategia di cura dipende strettamente dalla valutazione del rischio connesso al danno d'organo, in particolare alla disfunzione cardiaca valutata per mezzo dei marcatori biochimici. Il sistema di stadiazione internazionale segue le indicazioni della Mayo Clinic (Rochester U.S.A.) ⁽¹¹⁾ ed è fondato sulla valutazione del "rischio" basata sui alcuni marcatori biochimici di funzione cardiaca e di altri parametri di laboratorio e strumentali. Questo approccio permette di suddividere i pazienti con amiloidosi AL in tre gruppi con prognosi radicalmente diversa, integrando i dati di funzione cardiaca con i parametri di funzione renale ed epatica, con l'età e le condizioni generali dei pazienti.
- I marcatori biochimici consentono (ogni 2 cicli di terapia) di valutare la risposta ematologica (basata sulla determinazione delle catene leggere libere circolanti) e la risposta cardiaca (basata sulle modificazioni della concentrazione del peptide natriuretico BNP e del N-T proBNP). Questo tipo di sorveglianza consente di modificare tempestivamente un trattamento inefficace.

3. Diagnosi

L'obiettivo primario deve essere quello di arrivare il più precocemente possibile alla diagnosi, per minimizzare il fenomeno del deposito fibrillare negli organi ed il conseguente danno funzionale. Vi sono però molte difficoltà dovute a numerose cause: la variabilità dei sintomi e delle loro modalità temporali d'esordio (che spesso è subdolo e lento); il coinvolgimento, in genere silente, di diversi organi; le differenze strutturali delle fibrille di amiloide coinvolte e del loro meccanismo di produzione.

I punti diagnostici principali sono quindi due:

1. sospettare l'amiloidosi
2. dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica

3.1 Sospettare l'amiloidosi

I sintomi della malattia dipendono dagli organi interessati e dal tipo di amiloidosi. Il sospetto clinico si può (anzi si deve) basare su alcuni elementi "cardine" che indicano se e quali organi sono interessati. Questi elementi (anche se non presenti tutti assieme) sono facilmente evidenziabili all'esame obiettivo o con indagini strumentali e/o di laboratorio. I principali elementi che, se presenti da soli o in associazione, devono far sospettare l'esistenza della patologia in oggetto sono i seguenti:

- per il **rene**: una proteinuria isolata o una sindrome nefrosica. Se c'è già una segnalazione di CM (componente monoclonale), il sospetto clinico deve aumentare;
- per il **fegato**: un'epatomegalia inspiegata, con negatività di tutte le possibili cause di epatopatia cronica. Solitamente NON vi è grande aumento di bilirubina e transaminasi, mentre sono più evidenti i segni di stasi (fosfatasi alcalina e γ GT);
- per il **cuore**: evidenza all'ecocardiografia di una cardiomegalia ipertrofica restrittiva (gli spessori sono aumentati, compreso il setto, e vi è un tipico aspetto "a vetro smerigliato"). Non sempre questa ipertrofia è molto evidente (anzi c'è da sperare che lo sia sempre meno perché questo significherebbe che la diagnosi viene fatta più precocemente). Se oltre il reperto ecocardiografico si rilevano bassi voltaggi ECG, la diagnosi diventa più probabile. Infatti nel caso di una cardiopatia ipertrofica dovuta ad un ispessimento di parete per ipertrofia compensatoria (es. ipertensione) l'onda ECG si avvicina all'elettrodo e risulterà di *voltaggio più alto*. Nel caso invece di un'ipertrofia per accumulo di fibrille nella parete miocardica, l'onda ECG si allontana dall'elettrodo e risulterà di *voltaggio più basso*;
- per il **sistema nervoso periferico**: parestesie sensitivo-motorie agli arti inferiori "a calza" ed agli arti superiori "a guanto", con andamento che si estende progressivamente in modo centripeto;
- per il **sistema nervoso autonomo**: ipotensione posturale, disgeusia;
- per l'**intestino**: dimagrimento d'alto grado senza altre cause, stipsi o diarrea, macroglossia;
- per la **cute**: un segno caratteristico che si presenta però raramente è la comparsa di macchie di colore rosso porpora sulla cute del volto (in particolare intorno agli occhi) e del collo o chiazze ecchimotiche sulla mucosa del cavo orale;
- per il **sistema emopoietico**: la presenza, solitamente di scarsa entità, di una gammopatia o componente monoclonale (CM) sierica e/o urinaria a significato indeterminato.

3.2 Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica

Una volta sospettata l'amiloidosi attraverso la presentazione clinica (il rilievo di uno o più segni o sintomi clinici sopraindicati) deve essere dimostrata la validità dell'ipotesi diagnostica. Per ottenere la conferma di amiloidosi bisogna seguire uno scrupoloso iter di indagini che deve portare alla tipizzazione delle fibrille di amiloide. Questo è di fondamentale importanza, perché nel primo caso in cui si arrivi alla diagnosi di amiloidosi AL vi sarà una terapia ematologica, mentre se si pone diagnosi di un'amiloidosi AA (infiammatoria) o TTR (eredofamiliare) o da β_2m (da dialisi cronica) le scelte terapeutiche saranno completamente differenti.

L'iter diagnostico è quindi il seguente:

- cercare i depositi di amiloide
- tipizzare la natura dei depositi di amiloide

3.3 Cercare i depositi di amiloide

La tecnica di laboratorio utilizzata a tal fine è quella del rosso congo, che da una caratteristica colorazione istologica. Per quanto riguarda il prelievo di campioni di tessuto, si comincia utilizzando procedure poco invasive quali l'aspirato oppure una biopsia del grasso periombelicale. È consigliabile (dato che si può avere un reperto dubbio da questa prima procedura) effettuare nello stesso tempo anche una biopsia della mucosa labiale (in caso di dubbio, due biopsie in due

sedi diverse sono da preferirsi). Se vi è un sospetto interessamento dei reni si deve prendere in considerazione la biopsia renale. La biopsia epatica in caso di epatomegalia deve essere effettuata con molta cautela poiché c'è un alto rischio di sanguinamento nella sede biopsica. La biopsia del nervo surale (in caso di neuropatia periferica) è piuttosto indaginosa e di difficile interpretazione e viene effettuata raramente. La biopsia osteomidollare va fatta nel caso si sospetti una forma di amiloidosi AL (quando viene segnalata una C.M., a questa procedura si aggiungono le indagini di laboratorio). La biopsia endomiocardica va riservata nei casi in cui vi è un aspetto miocardico caratteristico e una negatività delle altre biopsie fatte.

Al termine della ricerca istologica si avrà una prima risposta negativa o positiva per la presenza di materiale amiloide, con la caratteristica birifrangenza di colore verde mela all'osservazione al microscopio a luce polarizzata.

3.4 Tipizzare la natura dei depositi di amiloide

La tipizzazione della natura dei depositi di amiloide è essenziale: se infatti si sospetta una forma di amiloidosi AL, anche per il rilievo di una CM sierica e o urinaria, si DEVE ricercare (e confermare) la catena leggera o la Ig monoclonale nei tessuti biopsizzati. In caso negativo può trattarsi di un altro tipo di amiloidosi (per esempio AA o TTR), con una CM presente ma solo "di accompagnamento". Questo è di fondamentale importanza per la terapia, perché nel primo caso (AL) va fatta una terapia ematologica, mentre questa risulta essere assolutamente inefficace e non corretta nelle altre forme di amiloidosi, sia AA (infiammatoria) o TTR (eredofamiliare), ecc.

Un commento particolare va fatto per le CM. Accanto alle indagini istologiche sopraindicate è infatti tassativo effettuare un'elettroforesi, sierica e urinaria per escludere o confermare la presenza di una gammopatia o componente monoclonale (caratteristica dell'amiloidosi AL, che tra l'altro è la forma più frequente). Se viene confermata all'elettroforesi la presenza di una CM, l'indagine di laboratorio deve essere approfondita con l'immunofissazione che rivela quale tipo di Ig è coinvolta nella CM. Talvolta, se la CM è di scarsa quantità, la ricerca risulta negativa: se però persiste il sospetto clinico, sarà cura del medico insistere con i colleghi del laboratorio per escludere una falsa negatività dell'esame.

All'elettroforesi va aggiunto il dosaggio di IgG, IgA, IgM che indica se oltre alla CM vi è un interessamento (riduzione) delle altre Ig non coinvolte. Infine il dosaggio delle catene leggere delle Ig: esistono diversi metodi di dosaggio con diversa sensibilità. Attualmente la metodica del dosaggio sierico delle catene leggere libere o FLC (Free Light Chains) è quella che assicura la maggiore accuratezza e sensibilità, giungendo a dosare quantità dell'ordine di 1 mg/litro. L'anomalo rapporto di produzione k/l viene così segnalato in modo molto specifico e precoce. Gli altri esami di laboratorio utili nel decorso terapeutico e di follow up delle amiloidosi saranno descritti più avanti.

3.5 Elementi indispensabili per effettuare la diagnosi (clinici, biochimici, strumentali o genetici)

I sintomi iniziali, come si è detto, sono spesso insidiosi perché possono mimare altre patologie (neoplastica, infiammatoria, infettiva) e variare a seconda dell'organo inizialmente (o prevalentemente) coinvolto. Il fattore tempo ha inoltre un ruolo determinante: trattandosi di una patologia "di accumulo" tessutale, la sintomatologia clinica può richiedere mesi se non anni a manifestarsi, sebbene l'esame istologico riveli spesso gradi variabili di depositi di amiloide virtualmente in tutti gli organi, eccetto il sistema nervoso centrale (che risulta interessato nelle forme esclusivamente cerebrali da β -Protein Precursor (A β PP) o da Prion Protein *scrapie* associated (APrP).

Alcuni elementi utili per la diagnosi sono facilmente evidenziabili all'esame obiettivo o con indagini strumentali e/o di laboratorio. Pur non potendo entrare in una dettagliata disamina, ne riportiamo un breve elenco, ricordando che spesso questi elementi sono presenti in associazione tra loro con frequenza variabile.

Tra i dati clinici:

- **Il rene** risulta spesso coinvolto con il quadro di una sindrome nefrosica o con sintomi isolati quali oliguria, edemi declivi e cospicua proteinuria. Talvolta si ha acidosi tubulare o trombosi della vena renale. L'insufficienza renale spesso è assente all'esordio, ma se presente può progredire fino all'insufficienza renale avanzata. Il rene è coinvolto principalmente nell'amiloidosi AL (30% dei casi) e nella AA (soprattutto secondaria ad artrite reumatoide).
- **Il cuore** è comunemente interessato nell'amiloidosi AL e ATTR, raramente nell'amiloidosi AA. Nell'anziano, vi può essere un esordio talvolta lento e progressivo fino all'insufficienza cardiaca destra, con comparsa di marcata elevazione della pressione venosa giugulare, edemi periferici, epatomegalia. Le manifestazioni più comuni sono l'insufficienza cardiaca congestizia, la cardiomegalia (con giugulare, epatomegalia, edemi periferici). Assai frequenti i *disturbi della conduzione* (arresto sinusale, blocco in uscita senoatriale, blocco atrio-ventricolare), *le aritmie* (tra le più comuni: le sistoli ventricolari premature e le tachiaritmie sopraventricolari, solitamente mal controllate dai farmaci). Uno strumento molto utile nella diagnostica di amiloidosi con interessamento cardiaco è

l'ecocardiogramma: man mano che aumentano i sintomi di insufficienza cardiaca il setto interventricolare e la parete posteriore del ventricolo sinistro si ispessiscono, indicativi di una cardiomiopatia restrittiva. Caratteristico è l'aspetto ecografico del miocardio "a vetro smerigliato" che, in realtà, anche in presenza di amiloidosi certa., può talvolta mancare. Tra gli esami di laboratorio, il Pro-NT-BNP (ormone natriuretico atriale) e la Troponina-I sono in grado di fornire una specifica e sensibile stima del grado di insufficienza cardiaca presente.

- **Il sistema nervoso:** in contrasto con la rarità dell'interessamento del SNC (compromesso nelle forme di demenza da A β e APP γ), vi è un più frequente coinvolgimento del Sistema nervoso periferico ed autonomo. I principali segni e sintomi della neuropatia sono: ipotensione posturale, alterazioni della sudorazione, parestesie (specialmente tattili e dolorifiche simmetriche degli arti), incontinenza sfinterica, ridotta vis erigendi. La neuropatia motoria è rara e con andamento dalle sedi più distali a quelle prossimali. Frequente è la sindrome del tunnel carpale, spesso il primo segno presente da mesi o da anni, anche se esso non è patognomonico dell'amiloidosi. Nelle amiloidosi eredofamiliari l'interessamento del sistema nervoso periferico è molto frequente (70% dei casi), mentre nell'amiloidosi AL la percentuale è più bassa (17% la neuropatia periferica e 21% la sindrome del tunnel carpale). Tra le indagini strumentali si utilizzano gli esami neuromiografici, i potenziali evocati, i test per lo studio della disautonomia. Raramente viene effettuata la biopsia del nervo surale.
- Le **manifestazioni cutanee e mucose** dell'amiloidosi sono caratteristiche: cute sottile e poco elastica, una facilità alle ecchimosi, (spesso interpretate erroneamente come causate da traumi, carenze vitaminiche/alimentari o da endocrinopatie come l'ipotiroidismo). Tipica è una zona di ecchimosi circolare attorno alle orbite (dovute ad un deficit del fattore X causato dal legame dell'amiloide ai fattori della coagulazione calcio-dipendenti) che conferisce al paziente la facies da "orsetto lavatore". Inoltre è frequente nell'amiloidosi AL la presenza di papule o placche ceree, raggruppate nel cavo ascellare, nelle regioni anale e inguinale, su volto, collo, orecchio e lingua. Nel 20% dei casi vi è macroglossia, che con la coesistente tumefazione sottomandibolare può produrre ostruzione respiratoria e apnee notturne. Sono comuni alterazioni del gusto, e modifiche del tono della voce dovute all'infiltrazione delle corde vocali. Talora può esserci distrofia ungueale o, raramente, alopecia.
- **Articolazioni e muscoli:** nell'amiloidosi AL si può avere una artrite simmetrica delle piccole articolazioni (con noduli, rigidità mattutina e affaticamento) che può simulare una malattia reumatica. Caratteristico l'aspetto dell'ipertrofia della regione deltoidea dovuta ad interessamento amiloide della muscolatura del cingolo scapolo-omerale (la "sindrome della spalla imbottita") che può ricordare quella di un giocatore di rugby. Queste manifestazioni sono più frequenti nell'amiloidosi da β_2 microglobulina (A - "del dializzato cronico").
- L'**apparato gastroenterico** può essere funzionalmente interessato dall'infiltrazione di amiloide nella parete intestinale (malassorbimento, pseudo-ostruzione) e da disturbi dell'innervazione autonoma (diarrea, stipsi, ernia iatale). Talvolta la presentazione iniziale può essere un inspiegato dimagrimento di notevole entità, accompagnato o non da un alvo diarroico, con negatività dei principali accertamenti clinici e strumentali. La macroglossia è presente nel 20% dei pazienti, associata con la stessa frequenza (e spesso confusa) con l'ipotiroidismo. Più rari i disturbi della sensibilità gustativa, la disfonia, la tumefazione dei tessuti sottocutanei sottomandibolari e deltoidei da infiltrazione di amiloide. Comune è l'epatomegalia, mentre la splenomegalia è rara. Caratteristico è l'aumento degli indici di stasi epatica (fosfatasi alcalina e γ GT) senza corrispondente incremento di bilirubina o transaminasi.
- **Apparato respiratorio:** l'amiloidosi polmonare (benché sia di frequente riscontro nelle autopsie) solitamente è asintomatica, pur interessando in modo diffuso i bronchi e i setti alveolari, con un aspetto Rx/TC reticolo-nodulare che talora può simulare una neoplasia. Occasionalmente può causare dispnea, e si documenta una alterata diffusione del CO.
- **Emocoagulazione:** un deficit del fattore X della coagulazione, sebbene raro, può provocare facilità alle ecchimosi ed al sanguinamento. La coesistente insufficienza epatica può essere elemento ulteriore per alterazione del meccanismo emocoagulativo.

Box - Principali sintomi in corso di amiloidosi

Sintomi sistemici	Astenia, dimagrimento, depressione, febbre persistente
Sintomi cardiaci	Cardiopalmo, scompenso cardiaco, ipotensione posturale, edemi declivi, tachicardia
Sintomi apparato urinario	Edemi declivi, ematuria, insufficienza renale, proteinuria Oliguria, stranguria
Sintomi gastro-intestinali	Diarrea, disgeusia, malassorbimento, pseudo-ostruzione, reflusso gastrico, stipsi
Sintomi neurologici	Disturbi del S.N.A., disturbi del S.N.C (propri dell'A A β e A PrP ^{sc}), impotenza, ipotensione posturale, parestesie tattili e dolorifiche, sindrome del tunnel carpale
Sintomi respiratori	Disfonia, dispnea, ostruzione delle vie aeree (raro), emoftoe (raro)
Sintomi endocrinologici	Ipotiroidismo, iposurrenalismo
Miscellanea	Ecchimosi, infiltrazione sottocutanea con aspetto di "spalle imbottite", macroglossia, tumefazione sottomandibolare distrofia ungueale

Nell'inquadramento diagnostico vi sono quindi delle indagini che si possono ritenere indispensabili:

- **Dati strumentali:**
 - **ECG:** caratteristico aspetto con bassi voltaggi ECG, scarsa progressione dell'onda in V1 e V2, con aspetto talvolta pseudo-infartuale,
 - **Ecocardiografia:** rilievo di una cardiomiopatia ipertrofica (ispessimento parietale diffuso, soprattutto del setto con aspetto "vetro smerigliato");
 - **Esame neuromioelettrico periferico:** ENG con segni di ridotta conduzione nervosa periferica;
 - **Ecografia epatosplenica:** organomegalia;
 - **Biopsia osteomidollare e citogenetica midollare;**
 - **Colorazione del Rosso Congo sui prelievi tissutali** (aspirato del grasso periombelicale, biopsia cutanea, ghiandole salivari, mucosa rettale, fegato, rene, nervo surale, mucosa digerente).
- **Dati di laboratorio:**
 - **Elettroforesi, immunofissazione e dosaggio delle catene leggere sieriche libere (FLC):** studio per evidenziare eventuali componenti monoclonali sieriche e/o urinarie. Le FLC, rispetto al dosaggio delle catene leggere sieriche totali danno una maggiore attendibilità perché la metodica consente di dosare una quantità di CM molto bassa. Se vi è uno squilibrio nella produzione κ/λ il valore di questo rapporto segnala l'anomalia in atto;
 - **Dosaggio di IgG, IgA, IgM,** che fornisce un'utile informazione: se oltre la CM vi è un interessamento (riduzione) delle altre Ig non coinvolte;
 - **Dosaggio di NT.pro-BNP, BNP, Troponina T, CK-MB;**
 - **Fosfatasi alcalina, ALT, γ GT;**
 - **Proteinuria delle 24 ore, Creatinina clearance, Urea, Acido urico, Emocromo, Glicemia;**
 - **β_2 -microglobulina, PCR, TSH, Ca, P, Na, K, Cl. HBV, HCV;**
 - **Dosaggio SAA (Serum Amyloid A.), fattore X, INR, PTT, Fibrinogeno, VES.**
- **Dati genetici:**
 - **Studio genetico delle mutazioni dei geni per le proteine amiloidogeniche** (es. la transtiretina, l'Apo AI, il Fibrinogeno, il Lysozima, ecc).

Box - Reperto patologico a conferma di una "possibile" amiloidosi

Indagini strumentali	.
E.C.G.	Bassi voltaggi; scarsa progressione dell'onda da V ₁ a V ₂ ; aspetto pseudo-infartuale
Holter-E.C.G.	Disturbi della conduzione (arresto sinusale, BAV) e del ritmo (tachiaritmie sopraventricolari, BESV)
Ecocardiografia	Cardiopatia ipertrofica; aumento dello spessore del setto interventricolare; aspetto ecografico del miocardio "a vetro smerigliato"
Ecografia epatica	Epatomegalia con aspetto ecografico "iper-riflettente"
Ecografia renale	Reni di dimensioni normali o aumentate
E.M.G.	Frequente la neuropatia sensitiva degli arti, simmetrica, con andamento più distale che prossimale; neuropatia motoria (rara)
Pressione arteriosa	Ipotensione posturale sintomatica
Potenziali evocati sacrali e pudendi	Impotenza per disturbo disautonomico
Quadri O.R.L.	Alterazione del gusto, macroglossia, tumefazione ghiandole sottomandibolari (per infiltrazione locale di A), disfonia
Studi sulla motilità gastro-intestinale	Rallentata (stipsi) o accelerata (diarrea); disfagia, ernia iatale; malassorbimento
Dosaggi ormonali	Ipotiroidismo (10-20% dei casi) ed iposurrenalismo (raro)
Rx del torace	Infiltrato reticolo-nodulare (raro); versamento pleurico (raro)
Visita oculistica	Opacità del cristallino. Infiltrazione delle ghiandole lacrimali

4. Terapia

Certamente vi sono stati negli ultimi anni notevoli progressi nelle cure ed un ampio e differente ventaglio di nuovi farmaci molto efficaci.

Si deve sottolineare che allo stato attuale delle conoscenze, il primo obiettivo della terapia delle amiloidosi sistemiche è rallentare o arrestare la produzione della proteina che dà origine ai depositi. Naturalmente, i metodi per ottenere questo risultato sono diversi nei vari tipi di amiloidosi e dipendono, come si è detto, dalla diversa proteina in causa. È per questo motivo che individuare con certezza **il tipo** di amiloidosi ha un'importanza fondamentale. Riducendo la produzione della proteina che forma l'amiloide, diminuisce rapidamente la quantità del materiale disponibile per formare nuovi depositi, il processo che ha portato alla malattia si arresta, i depositi di amiloide possono essere riassorbiti e la funzione degli organi danneggiati (se il danno non è già irreversibile), può essere recuperata anche completamente. La possibilità, nelle fasi iniziali della malattia, di ripristinare la normale funzione degli organi colpiti dall'amiloidosi sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce. È altresì molto importante la terapia di supporto, che sostiene la funzione degli organi interessati dall'amiloidosi, durante il tempo necessario alla terapia specifica per agire sulla causa della malattia. Questo vale soprattutto per l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza renale ed epatica, per i disturbi gastrointestinali e neurologici. Nelle forme AA, dovute ad amiloidosi infiammatoria o reattiva, la terapia è mirata sulla riduzione del processo infiammatorio che è alla base della produzione alterata delle proteine amiloidogeniche.

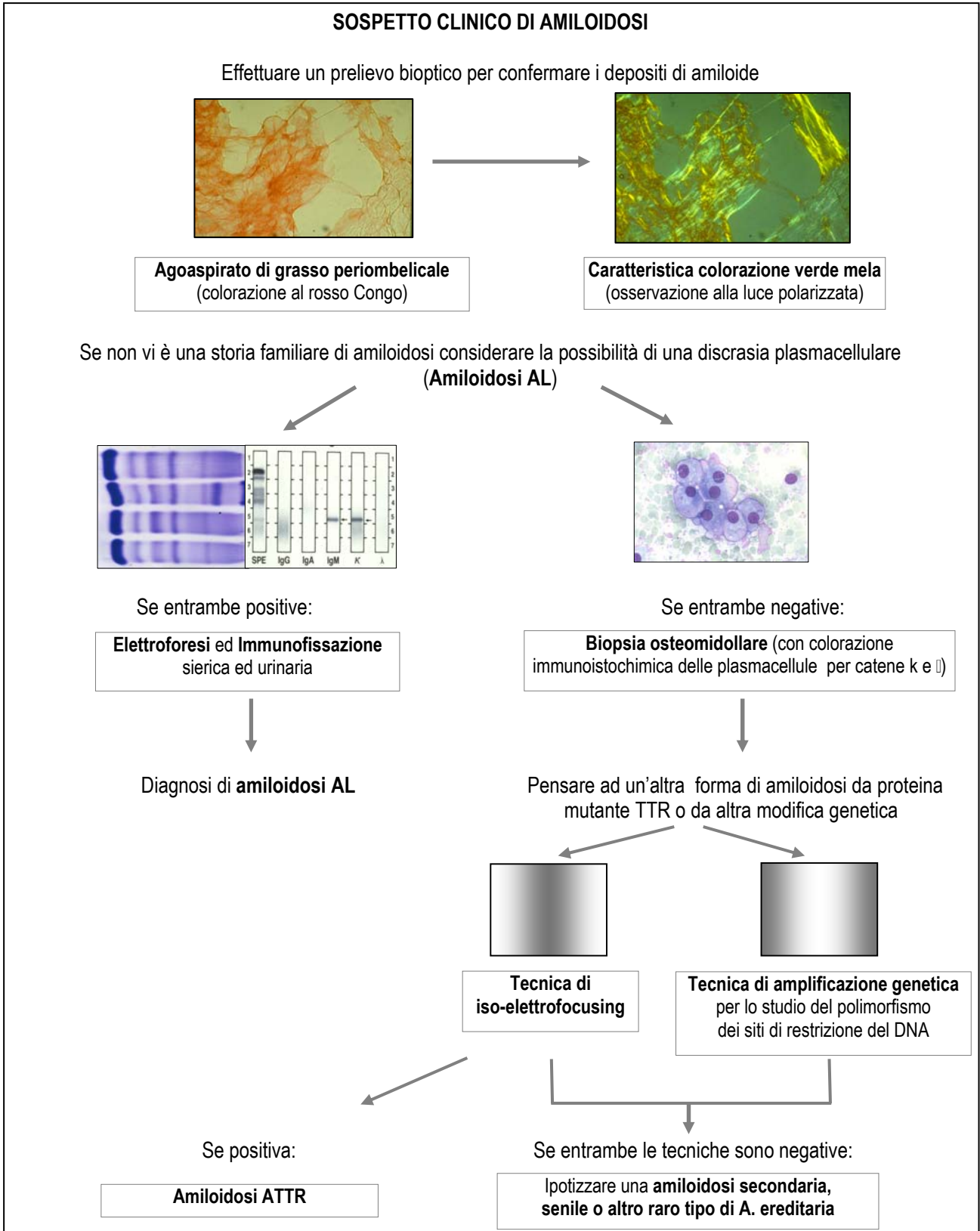
Nelle forme TTR la terapia farmacologica sta muovendo i primi passi, nel tentativo di ridurre il potenziale effetto lesivo della proteina geneticamente anomala. Resta comunque fondamentale anche mettere a punto procedimenti diagnostici per giungere ad una diagnosi quanto più precoce, quando il danno tessutale (soprattutto quello sul sistema nervoso periferico) è ancora di scarsa entità.

5. Implementazione del PDTA

5.1 Definizione operativa del percorso diagnostico

Una volta avanzato il sospetto diagnostico di amiloidosi, in base ai dati clinici, anamnestici e di laboratorio acquisiti, si propone un percorso diagnostico di conferma e di tipizzazione dell'amiloidosi (**Figura**).

Figura - Algoritmo per la diagnosi dell'Amiloidosi



5.2 Dalla fase dell'accertamento diagnostico al trattamento

Al momento attuale sono stati fatti notevoli progressi per individuare farmaci efficaci nell'impedire il processo di fibrillogenesi o di deposito intratessutale.

La ricerca clinica è stata diretta verso questi obiettivi:

- riduzione della produzione del precursore dell'amiloide;
- inibizione della sintesi e la deposizione extracellulare delle fibrille amiloidi;
- mobilitazione dei depositi di amiloide esistenti.

Nella forma più frequente (amiloidosi AL), dal momento che la causa risiede in una alterata attività delle cellule del midollo che producono un eccesso di catene leggere delle immunoglobuline i farmaci hanno l'obiettivo di ridurre rapidamente la loro concentrazione nel sangue tramite la soppressione dell'attività di queste cellule del midollo osseo. Lo schema terapeutico viene deciso in base a diversi parametri clinici basandosi anche sulla possibilità (se il paziente è giovane) di proporre l'autotrapianto o ASCT (autologous stem cell transplant) di cellule staminali. La risposta ematologica all'autotrapianto varia tra il 50-60%, con remissione completa in circa un terzo dei pazienti. Questa procedura non è esente da rischi, in particolare in pazienti con disfunzione cardiaca e coinvolgimento di più organi. Se si decide di procedere a ASCT si deve salvaguardare il midollo dagli effetti tossici dello schema classico Mdx (Melphalan e Desametasone), terapia standard per l'amiloidosi AL e utilizzato se non vi sono le condizioni cliniche per l'ASCT. La disponibilità di nuovi marcatori biologici (troponine ed NT-proBNP) permette di definire la disfunzione cardiaca e la prognosi, rendendo più facile adattare la terapia ai singoli pazienti. La quantificazione seriata delle catene leggere libere sieriche (FLC) sta inoltre facilitando la determinazione della risposta ematologica alla terapia. Infine, negli ultimi anni, nuovi farmaci (Thalidomide, Lenalidomide, Bortzomib, Revlimid) stanno modificando radicalmente l'approccio e i risultati terapeutici delle amiloidosi sistemiche, soprattutto in pazienti con malattia rapidamente progressiva. Queste acquisizioni hanno reso l'amiloidosi AL una malattia curabile, anche se bisogna ancora migliorare la conoscenza clinica della malattia per raggiungere così una diagnosi precoce e corretta ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

L'amiloidosi AA è causata dalla persistente elevata concentrazione di una proteina della fase acuta, la siero amiloide (SAA), i cui frammenti si depositano in vari organi sottoforma di fibrille amiloidi. La sintesi e secrezione epatica di SAA è mediata da alcune sostanze (IL-1, IL-6 e TNFalfa) dette "citochine pro-infiammatorie" prodotte nel processo infiammatorio di uno stato flogistico cronico, quali le malattie autoimmuni, le febbri periodiche ereditarie, le infezioni croniche e alcune neoplasie (vedi **Tabella 5**).

Tabella 5 - Condizioni associate all'Amiloidosi AA

Malattie infiammatorie croniche	Infezioni croniche	Neoplasie
Artrite reumatoide	Osteomielite tubercolare	Epatoma
Artrite psoriasiaca	Bronchiectasie	Carcinoma renale
Artrite cronica giovanile	Lebbra	Malattia di Castleman
Spondilite anchilosante	Pielonefrite	Malattia di Hodgkin
Sindrome di Behcet	Ulcere da decubito	Leucemia a cellule capellute dell'adulto
Sindrome di Reiter	Malattia di Whipple	Macroglobulinemia di Waldenström
Malattia di Still dell'adulto	Acne conglobata	
Malattie infiammatorie intestinali	Immunodeficienza comune variabile	
Febbri ereditarie periodiche (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, MWS)	Ipo-/agammaglobulinemia	

La ricerca della patologia alla base dello stato infiammatorio cronico può risultare assai difficile; l'amiloidosi AA può essere reversibile e la funzione degli organi recuperata se la diagnosi è precoce ed il trattamento efficace. l'obiettivo della terapia è il controllo dello stato flogistico con l'abbassamento della concentrazione della SAA sierica al di sotto dei 10 mg/L e ciò si accompagna inevitabilmente con l'individuazione della causa dello stato flogistico cronico (ad esempio nella febbre mediterranea familiare gli attacchi della malattia possono essere controllati e la concentrazione della SAA sierica riportata a livelli di sicurezza grazie alla somministrazione di colchicina; si previene così l'insorgere dell'amiloidosi con regressione dell'iniziale danno funzionale renale).

Le amiloidosi sistemiche ereditarie sono un gruppo di malattie a trasmissione autosomica dominante e ad esordio in età adulta causate da mutazioni in specifiche proteine plasmatiche: la transtiretina (TTR), l'apolipoproteina A-I ed A-II, il lisozima, la catena alfa del fibrinogeno, ecc. Negli ultimi anni la disponibilità di test diagnostici molecolari ha favorito il riconoscimento di queste patologie, conducendo all'identificazione di un numero crescente ed inatteso di famiglie italiane affette da amiloidosi ereditaria e suggerendo che la prevalenza di queste forme sia ancora probabilmente sottostimata.

L'amiloidosi ATTR, quella più frequente, inevitabilmente indirizza il paziente verso il trapianto di fegato allo scopo di bloccare la sintesi del precursore amiloidogenico.

Per la cura delle amiloidosi sono in via di sviluppo nuove strategie focalizzate sulla ricerca di differenti modalità di azione sulla struttura delle fibrille stesse, sui meccanismi che ne causano la produzione, sui processi di deposito, sulle attività di catabolismo. Sono in corso studi diretti a ridurre la concentrazione della catena leggera amiloidogenica interferendo sul gene con oligonucleotidi "antisense" o con frazioni di piccole dimensioni di RNA; ci sono studi su un'azione stabilizzatrice della proteina nativa della transtiretina per ridurre la tendenza a formare fibrille insolubili; ci sono studi che valutano un'azione diretta di alcuni farmaci sui depositi di amiloide modificandone l'architettura fibrillare e studi che indagano la possibilità di provocare un'immunizzazione verso le proteine fibrillari per aumentare la clearance dei depositi tessutali.

5.3 Trattamenti medici e chirurgici, anche in emergenza-urgenza

In tutti i casi di amiloidosi le terapie farmacologiche devono altresì essere dirette alla cura dei differenti quadri clinici associati con i quali l'amiloidosi si manifesta (es. sindrome nefrosica, scompenso cardiaco congestizio, neuropatia o sintomi gastrointestinali).

L'insufficienza cardiaca, assai frequente nell'amiloidosi dell'anziano, di tipo restrittivo, merita un commento particolare. Nella fase avanzata è difficilmente trattabile con la maggior parte dei farmaci: la digitale è controindicata per frequente tossicità a livelli "terapeutici", i farmaci inotropi negativi (calcio antagonisti e β -bloccanti) sono scarsamente efficaci; i nitroderivati, i diuretici dell'ansa, gli ACE-inibitori, gli antagonisti dell'aldosterone possono accentuare l'ipotensione posturale e il loro impiego è quindi fortemente limitato. Nelle gravi forme ipodiastoliche in cui si deve ricorrere alla terapia infusioneale trovano indicazione l'ibopamina e la dopamina e, per le aritmie ventricolari maggiori, l'amiodarone oppure un inserimento precoce di elettrostimolatore cardiaco.

In forme particolari di amiloidosi come la febbre mediterranea, disordine genetico associato con alta incidenza all'amiloidosi familiare AA, la terapia con la colchicina risulta efficace nel prevenire i depositi di amiloide. L'efficacia della colchicina nelle altre forme di amiloidosi (AL, ATTR o senile) non è del tutto dimostrata anche se vi sono prove convincenti a favore.

Il maggiore supporto territoriale deve invece essere rivolto a quelle forme di amiloidosi eredo-familiare da transtiretina che hanno la maggiore complicità nella neuropatia periferica, che porta ad una grave disabilità per impotenza funzionale e motoria dei pazienti. Nelle fasi avanzate della malattia vi è una progressiva, inesorabile incapacità del paziente di effettuare qualsiasi semplice attività (come vestirsi, mangiare, lavarsi) ed è costretto ad essere costantemente accudito dai familiari.

In rari casi, soprattutto di amiloidosi TTR, la grave compromissione cardiaca può far proporre il **trapianto cardiaco**, che è comunque gravato da numerose limitazioni, soprattutto se coesiste insufficienza renale.

L'emodialisi è spesso l'unico trattamento conservativo quando la funzione renale sia ormai gravemente compromessa. Il **trapianto di fegato** infine è riservato a pazienti più giovani con amiloidosi familiare da alcune varianti ATTR (la transtiretina è predominantemente sintetizzata da quest'organo).

Sono in corso a livello internazionale alcuni protocolli terapeutici selezionati per pazienti con amiloidosi ereditaria con l'utilizzo di **doxiciclina** ad alte dosi o di **diflunisal** ma i risultati definitivi degli studi sulla loro efficacia non sono ancora noti.

5.4 La gestione da parte del centro ospedaliero di riferimento

All'interno del nostro ospedale sono stati attivate le specifiche conoscenze cliniche per venire incontro alle diverse necessità dei pazienti, che presentano, come si è detto, numerosi problemi in ambiti specialistici molto diversi tra loro.

<i>Medico responsabile dell'Ambulatorio ed attuale coordinatore: Marco Di Girolamo</i>		
Medico referente	Specialità	Problema clinico
Maria Grazia Chiappini	Nefrologia ed emodialisi	Insufficienza renale e s. nefrosica
Daniilo Monno	Reumatologia	Malattia infiammatoria cronica
Antonio Lucifero	Cardiologia	Insufficienza cardiaca
Stefano Bianchi	Cardiologia	Disturbi del ritmo cardiaco
Giovanni Capocetta	Pneumologia	Insufficienza respiratoria
Francesco Passarelli	Neurologia	Problemi del SCN e neuropatia periferica
Luca De Campora	ORL	Disturbi vie aeree superiori
Marco Di Dio	Odontoiatria	Patologia odontoiatrica
Giovanna Leone	Oculistica	Problemi oculistici
Marco Ferrara	Epatologia/Gastroenterologia	Patologie gastro-intestinali
Domenico Lupoi	Angio RNM encefalo	Studio per la Cerebral Amyloid Angiopathy
Paolo Di Renzi	AngioRNM cardiaca	Studio della cardiopatia ipertrofica
Alessandra Grosso	Nutrizione	Problemi di alimentazione

Vista la complessità dei quadri clinici e le frequenti complicanze che coinvolgono i diversi organi ed apparati, la gestione del paziente viene effettuata prevalentemente nell'ambito del DH Nefrologico avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti dell'Ospedale. D'altra parte la grande maggioranza di questi pazienti presenta interessamento renale (sindrome nefrosica, insufficienza renale progressiva) che ne condiziona significativamente il decorso clinico e la prognosi.

5.5 Collegamento con i servizi territoriali

Alla visita ambulatoriale viene chiesto il nominativo del Medico di base di riferimento e si fornisce una relazione della situazione clinica del paziente al fine di creare o migliorare la rete di assistenza extra ospedaliera territoriale necessaria soprattutto per le condizioni cliniche più gravi (insufficienza cardiaca e/o renale, diarrea cronica, neuropatia periferica sensitivo motoria). Si sta inoltre cercando di migliorare le conoscenze su questa patologia attraverso una diffusione più capillare di informazioni, estesa ai medici, al fine di ottenere il più spesso possibile una diagnosi più precoce, gravata in misura minore dalle complicanze d'organo.

6. Le Associazioni dei malati

Già da molti anni esiste l'**A.AM.I.** (Associazione Amiloidosi Italiana), un'organizzazione di volontariato con sede a Rovereto, in provincia di Trento (Via San Francesco, 12 - 38068 Rovereto - TN). Con il decreto n. 107 del 22.10.2003 l'A.AM.I. è stata iscritta all'Albo delle Organizzazioni di volontariato della Provincia di Trento, e da quella data è quindi anche ONLUS di diritto, ai sensi dell'art. 10, comma 8, del decreto legislativo 04.12.1997 n. 460.

L'associazione è stata costituita da malati di amiloidosi e dai loro familiari, e mira sia a promuovere la diffusione della conoscenza dei vari aspetti della malattia e della relativa prevenzione, sia a sostenere i malati e le loro famiglie nel reperimento di informazioni. Con l'A.AM.I. abbiamo attivato una collaborazione che ha portato al supporto di numerose iniziative di diversa natura: scientifiche, di diffusione dell'informazione, di raccolta fondi a sostegno dell'associazione e della S.I.A.

L'indirizzo di posta elettronica dell'associazione è: aamiamiloidosi@libero.it

È possibile sostenere le attività dell'AAMI inviando un contributo:

- C/C postale n.38806493 intestato a: A.AM.I. Associazione Amiloidosi Italiana, Via San Francesco 12, 38068 Rovereto (TN) - ABI: 7601 - CAB: 01800 (coordinate per versamenti tramite bonifico bancario sul medesimo conto corrente)
- C/C bancario n.8234 presso Credito Artigiano, sede di Roma intestato a: A.AM.I. Associazione Amiloidosi Italiana, Via San Francesco 12, 38068 Rovereto (TN) - CIN: R - ABI: 03512 - CAB: 03200

Da alcuni anni, a cura del Centro di riferimento Nazionale del Policlinico S. Matteo di Pavia, è stato istituito un sito internet consultabile on line (www.amiloidosi.it) nel quale vengono fornite agli utenti le indicazioni dei Presidi o Centri di riferimento regionale, tra i quali siamo inseriti come presidio della regione Lazio.

Infine partecipiamo attivamente alla gestione del **Registro Regionale per le malattie rare**, utile iniziativa per la collettività per il controllo del fenomeno e delle problematiche delle malattie rare.

Bibliografia

1. Falk RH et al: *The systemic amyloidosis*. *N Engl J Med*, 337, 13: 898-919; 1997
2. Westermark P et al: *Nomenclature of amyloid fibril protein. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis*. Aug 8-9, 1998 in *Amyloid Parthenon Publishing*, 6: 63-70; 1999
3. *Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome*. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al.: *Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology*. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):941-51. Epub 2007 Oct 19.
4. *Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population*. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE et al. *Amyloid*. 2008 Sep;15(3):181-6.
5. *Clinical and therapeutic implications of presymptomatic gene testing for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)*. Sales-Luis Mde L, Conceição I, de Carvalho M. *Amyloid*. 2003 Aug;10 Suppl 1:26-31
6. Kyle R.A. et al. *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead Country, Minnesota, 1950 through 1989*. *Blood*, 79: 1817-1822; 1992
7. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis*. *J Clin Oncol*. 2004;22:3751-3757.
8. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. *Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL*. *Blood*. 2006;107:3854-3858.
9. Gertz M, Comenzo R, Falk R, et al. *Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004*. *Am J Hematol*. 2005;79:319-328.
10. Merlini G, Palladini G. *Amyloidosis: is a cure possible?* *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 4:iv63-66.
11. Palladini G, Merlini G. *Current treatment of AL amyloidosis*. *Haematologica*. 2009;94:1044-1048.
12. Comenzo R, Gertz M. *Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis*. *Blood*. 2002;99:4276-4282..
13. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. *Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone*. *Haematologica*. 2007;92:1351-1358.
14. Reece D, Santhorawala V, Hegenbart U, et al. *Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study*. *Blood*. 2009;114:1489-1497.
15. Recine U. *Ematologia Geriatrica*. E.M.S.I. (Ediz. Mediche Scient. Internaz.) *Amiloidosi Sistemica* 2000; 460-473

ALLEGATO

Prospetto riepilogativo dell'iter per la diagnosi delle amiloidosi sistemiche

Sospetto diagnostico di amiloidosi si pone in questi casi

N.B. può essere interessato un solo organo o più organi ed apparati a seconda del tipo di amiloidosi

- **Cuore:** Cardiopatia ipertrofica restrittiva (SIV aumentato, bassi voltaggi ECG).
- **Rene:** Sindrome nefrosica
- **Fegato:** cospicua epato(spleno)megalia non spiegabile con altre cause
- **Sistema nervoso periferico:** parestesie AAIL, ipotensione posturale, ridotta vis, disgeusia
- **Apparato digerente:** diarrea cronica non spiegabile con altre cause, dimagrimento ++

Per verificare la presenza di depositi di amiloide

La conferma del sospetto diagnostico di deposito tessutale di sostanza amiloide deve essere fatta con un'esame istologico di una biopsia d'organo o tessuto. Si inizia con biopsia a "minore invasività" (di solito è sufficiente prelievo di g.p.o. e delle ghiandole salivari minori). In caso di negatività della prima biopsia, se il sospetto clinico persiste, si dovrà procedere a biopsia dell'organo/apparato maggiormente interessato dalla sintomatologia. Frequentemente si procede alla biopsia renale (nel caso di sindrome nefrosica). Più rara la biopsia epatica (rischi emorragici ++). Molto rara la biopsia endomiocardica, riservata solo in casi di persistenza di forte sospetto clinico, negatività di altri prelievi bioptici e valutando il rapporto costo/beneficio per il paziente.

- Biopsia del grasso periombelicale (g.p.o.)
- Biopsia delle ghiandole salivari minori (mucosa del labbro)
- Biopsia renale
- Biopsia epatica
- Biopsia endomiocardica

Conferma istologica della presenza di depositi di amiloide

1. La colorazione al rosso congo conferma se c'è o non c'è un deposito di sostanza amiloide
2. Le altre indagini sotto elencate ci consentono di definire **il tipo** di sostanza, informazione assolutamente necessaria prima di iniziare una terapia. La più semplice e diretta è l'immuno-istochimica, mentre le altre sono riservate a centri specializzati nei casi più dubbi.
 - Immunoistochimica
 - Ricerca in ultrastruttura con immunogold
 - Proteomica sul grasso periombelicale

Esami di laboratorio di "supporto" alla diagnosi

Necessari per la "stadiazione" di malattia ed il riconoscimento d'interessamento d'organo.

Esistono tre principali tipi di amiloidosi (a diversa eziopatogenesi) per i quali la terapia è completamente diversa:

- Amiloidosi **AL** (causata da una malattia ematologica)
- Amiloidosi **AA** (causata da una malattia infiammatoria o infettiva cronica)
- Amiloidosi **TTR** (causata da una mutazione genetica della proteina transtiretina). Più rare altre forme causate da mutazioni genetiche di altre proteine)

Per l'**amiloidosi AL** (il tipo più frequente):

- Elettroforesi proteica sierica ed immunofissazione sierica
- Elettroforesi urinaria ed immunofissazione urinaria
- IgG, IgA, IgM, FLC (Free Light Chains)
- β_2 microglobulina, PCR, VES, LDH, Glicemia, emocromo, Na, K, Cl, Ca, P, esame urine
- NT-ProBNP, CK-MB, Troponina T (per verificare l'entità dell'interessamento cardiaco)

- Biopsia osteomidollare e ago aspirato midollare (se è stata accertata nel siero e/o urine la presenza di una componente monoclonale)
- Fosfatasi alcalina, γ GT, ALT (per verificare l'entità dell'interessamento epatico)
- Creatinina, Azotemia, uricemia, proteinuria/24 h (per verificare l'entità dell'interessamento renale)

Per l'**amiloidosi AA**:

- Dosaggio di PCR, VES, Ferritina, Fattore reumatoide, ENA, ANA. SAA (Serum Amyloid A). Quest'ultimo esame viene effettuato in pochi laboratori, tra cui quello di Tor Vergata.

Per l'**amiloidosi TTR**:

- Ricerca genetica delle mutazioni per TTR (transtiretina), Apol, Fibrinogeno, lisozima (invio all'Ospedale S. Camillo, Genetica medica)

Indagini strumentali

- per il cuore: ECG, Ecocardiografia, Holter ECG, Angio RNM con Delay enhancement,
- per il rene e per il fegato: ecografia
- per l'apparato digerente: endoscopia (EGDS e RSCS)
- per il sistema nervoso periferico: ENG e EMG