CONOSCENZA DELL'AMILOIDOSI

Per i pazienti e la loro rete di supporto che include medici, infermieri e studenti di medicina

Pubblicato a ottobre 2013.

Questo libretto è stato scritto con il contributo degli Amyloidosis Support Groups (Gruppi di supporto per la cura dell'amiloidosi). Un particolare ringraziamento va ai medici Morie Gertz, Angela Dispenzieri, Martha Grogan, Shaji Kumar, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Janice Wiesman e Vaishali Sanchorawala.

Benché le informazioni ivi contenute siano da considerarsi precise, la scienza medica è in continua evoluzione. Per questo motivo, il contenuto di questa pubblicazione è presentato esclusivamente per finalità educative. Non è da intendersi come parere medico. Tutte le decisioni riguardanti le cure sanitarie devono essere discusse con un medico praticante e qualificato.

Disegni e illustrazioni © Fairman Studios, LLC.

Immagine di copertina: L'amiloidosi spesso si manifesta nei soggetti di età media o negli anziani, ma anche in pazienti di 30 o 40 anni e, di rado anche nei più giovani.

INDICE

1 Brevi informazioni 1
2 Cosa è l'amiloidosi? 2
3 Tipi di amiloidosi 7
4 Diagnosi 17
5 Trattamenti 26
6 Principali centri di cura dell'amiloidosi 37
7 Risorse online 39

1. BREVI INFORMAZIONI

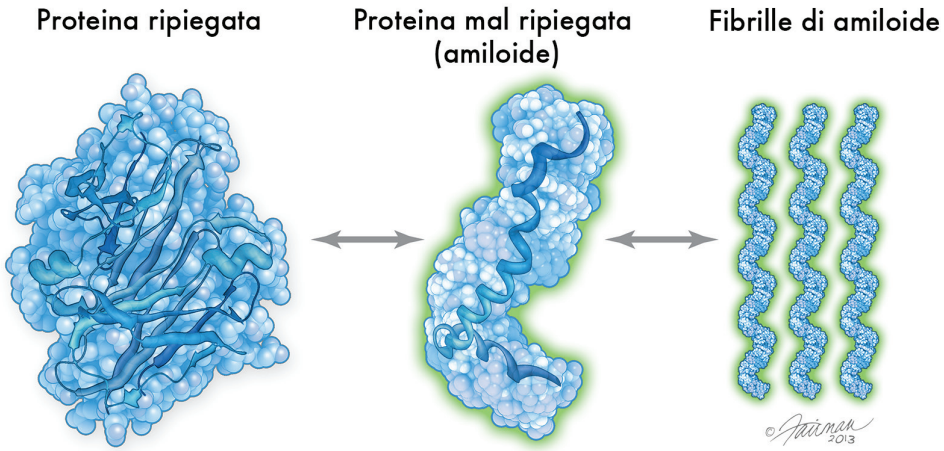
Tutte le proteine normali presenti nel nostro corpo sono biodegradabili e riciclabili. L'amiloidosi è una malattia in cui le proteine anomale (amiloide) sono resistenti alla disgregazione. Ne consegue che le proteine amiloide si depositano e si accumulano nei tessuti del corpo. Accumulandosi nei reni, nel cuore, nel fegato, nel tratto gastrointestinale o nei nervi, l'amiloide provoca un malfunzionamento di questi organi. Dunque, i sintomi dell'amiloidosi sono associati al funzionamento anomalo degli organi coinvolti. Di solito i pazienti manifestano alcuni dei seguenti sintomi: perdita di peso immotivata, stanchezza, dispnea, urine schiumose, gonfiore delle caviglie e delle gambe, nonché intorpidimento e formicolio a mani e piedi. Queste manifestazioni indicano un danno a carico degli organi sottostanti provocato dalla proteina amiloide insolubile. I trattamenti sono mirati sia a sciogliere i depositi di amiloide sia a interromperne la produzione. Se non viene curata, la malattia può diventare letale. Per questo motivo, una diagnosi precoce e accurata è essenziale per favorire esiti positivi.

2. COSA È L'AMILOIDOSI?

Nel corso della vita, il nostro DNA codifica la produzione di piccole molecole chiamate proteine. Queste proteine forniscono la struttura e la funzione di quasi tutti i processi biologici vitali. Gli enzimi che facilitano la chimica delle nostre cellule, gli ormoni che interessano la crescita e la regolazione del nostro corpo e gli anticorpi che creano la nostra risposta immunitaria sono tutti esempi di proteine in azione. Quasi ogni elemento del nostro corpo, dal colore degli occhi al trasporto dell'ossigeno nel sangue o addirittura alla capacità di digerire il latte, è determinato dalle proteine che produciamo.

Una volta prodotte all'interno del corpo, le proteine si ripiegheranno naturalmente in una forma particolare. Questa forma naturale di una molecola proteica consente il suo specifico funzionamento. In breve, quando le proteine sono ripiegate correttamente funzionano così come dovrebbero e noi godiamo di una salute complessivamente buona. Un mal ripiegamento delle proteine, invece, interessa la capacità del nostro corpo di funzionare che col tempo potrebbe causare problemi.

Le proteine mal ripiegate possono essere prodotte per cause genetiche o per altri fattori legati a infiammazione cronica o all'età avanzata. Ad ogni modo, il nostro corpo è normalmente in grado di individuare e rimuovere queste proteine anomale. In alcuni casi, però, può capitare che la produzione di proteine anomale sia eccessiva e il nostro corpo non riesca a gestirla, oppure che non riusciamo a disgregare e eliminare del tutto le proteine. Tali difetti di produzione e trattamento delle proteine sono associati a molte malattie.

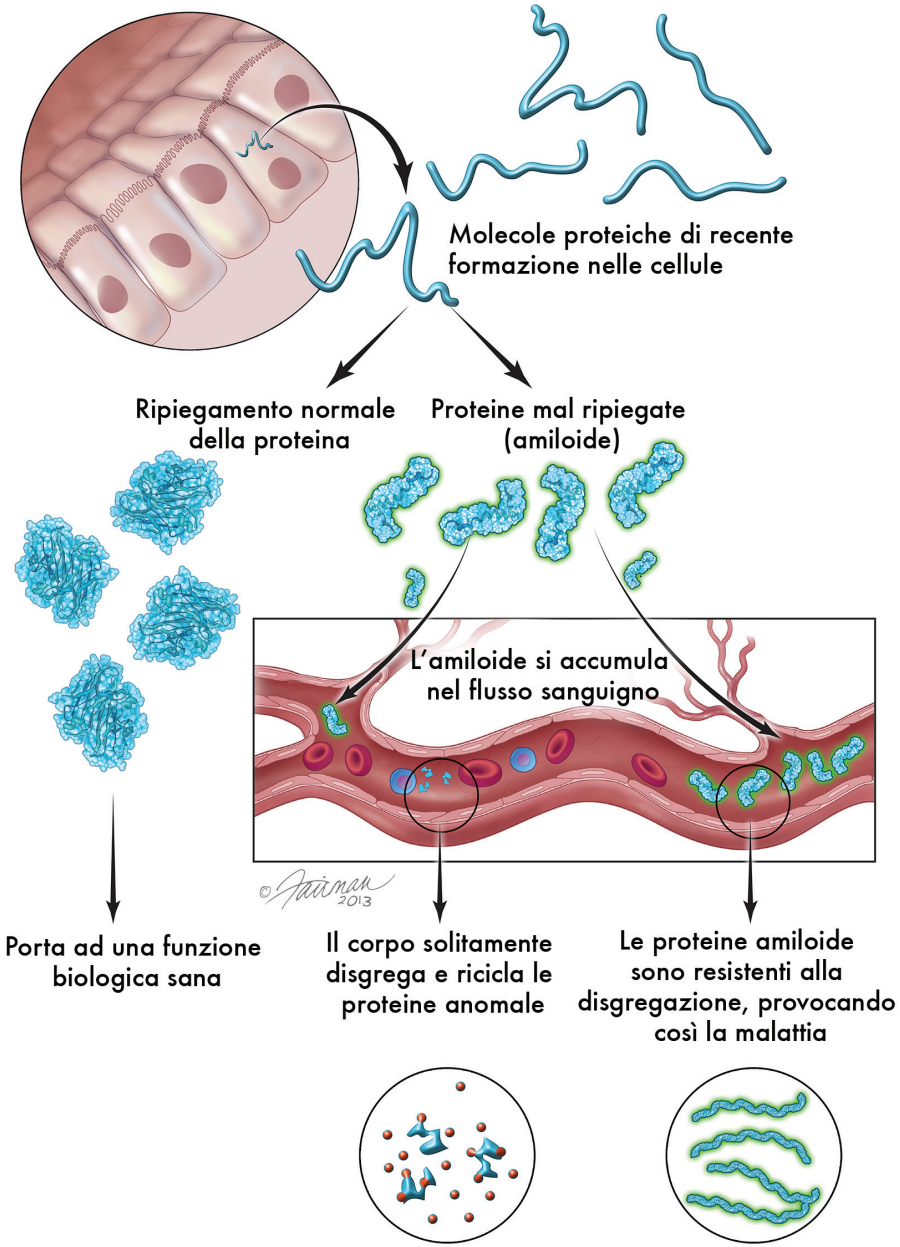


L'amiloide è una sostanza simile all'amido generata dal mal ripiegamento delle proteine. Le sostanze amiloide si legano tra loro formando fibre rigide e lineari (fibrille) che si depositano nei tessuti e negli organi.

In linea generale, l'amiloidosi (pronunciata "a-mi-loi-*do*-si") rappresenta una sola categoria di un crescente elenco dei disturbi associati al ripiegamento proteico. Benché esistano numerosi tipi di amiloidosi, in tutti i casi le proteine mal ripiegate, chiamate amiloide (cioè, simile all'amido), assumono una forma particolare che il corpo non riesce a disgregare facilmente. Per questo mal ripiegamento, le proteine amiloide si legano tra loro per formare fibre lineari e rigide (o fibrille) che si accumulano negli organi e nei tessuti del nostro corpo. Sintomi differenti e disturbi potenzialmente letali si manifestano a seconda del punto in cui l'amiloide si accumula, ad esempio nei reni, nel cuore e nei nervi.

Anche se l'amiloidosi è nota già dal 19esimo secolo, la conoscenza effettiva di questa malattia è maturata solo negli ultimi decenni. Attualmente, sono state individuate oltre 25 proteine che contribuiscono all'amiloidosi (le cui forme principali sono descritte nella sezione successiva). Grazie alla costante ricerca, si continuano a scoprire altri tipi di proteine precursore che portano alla formazione di amiloide.

Di sicuro l'amiloidosi è una malattia rara e spesso trascurata. Ogni anno, si stima che la malattia colpisca circa 50.000 persone in tutto il mondo, di cui oltre 3000 solo in America del Nord. Si tratta di circa 1/5 dell'incidenza del mieloma multiplo, e di una percentuale di incidenza simile a quella del linfoma di Hodgkin o della leucemia mieloide cronica. Per via della sua rarità, è possibile che gli studenti di medicina e i medici non si aspettino di osservare



Le proteine mal ripiegate possono essere prodotte per cause genetiche o per altri fattori legati a infiammazione cronica o all'età avanzata.

casi di amiloidosi in tutta la loro pratica. Inoltre, poiché i sintomi non specifici e peggiorativi della malattia (come la sensazione di stanchezza o di fiato corto) potrebbero essere confusi con problemi più comuni a carico dei polmoni o del sistema cardiovascolare, è molto probabile che la prevalenza effettiva dell'amiloidosi sia maggiore di quanto si sa attualmente.

È necessario che medici specialisti e patologi prendano in considerazione l'amiloidosi nell'ambito della loro diagnosi differenziale (trattata nella sezione 4). Data l'esclusiva colorazione e le proprietà spettroscopiche delle proteine amiloide, è semplice esaminare la malattia. In primo luogo, è essenziale una diagnosi accurata per consentire ai pazienti di usufruire dei nuovi trattamenti (trattati nella sezione 5) disponibili per migliorare e allungare l'aspettativa di vita.

3. TIPI DI AMILOIDOSI

Il nostro corpo contiene diverse proteine che potrebbero mal ripiegarsi, provocando l'amiloidosi. La predisposizione alla produzione di proteine anomale può essere ereditaria o addirittura può dipendere da mutazioni del DNA acquisite durante la nostra vita. In alcuni casi, l'amiloidosi deriva da malattie infiammatorie e infettive croniche o da una dialisi renale di lunga durata. La maggior parte dei casi diagnosticati, tuttavia, è causata da una malattia del midollo osseo che somiglia al mieloma multiplo.

Accumulandosi nel nostro flusso sanguigno, le proteine amiloide finiscono per depositarsi negli organi e nei tessuti. Le fibrille amiloide che si formano possono danneggiare più organi o localizzarsi in una sola area del corpo. L'amiloide si deposita più spesso nei reni, nel cuore e nei nervi, interessando occasionalmente anche il fegato, la milza, il tratto gastrointestinale e le vie respiratorie. L'amiloide si riscontra di frequente nel pancreas di pazienti che sviluppano il diabete da adulti.

Benché le proteine precursore che provocano l'amiloidosi abbiano diverse forme e dimensioni, condividono la stessa struttura mal ripiegata dei depositi di amiloide. Questa caratteristica comune di amiloide, dove la normale forma alfa-elica della proteina si ripiega scorrettamente in un foglietto-beta, consente una diagnosi precisa e tempestiva della malattia (trattata nella sezione successiva).

Anche se i sintomi e il trattamento della malattia dipendono dagli organi colpiti, è possibile classificare i diversi tipi di amiloidosi in base alla proteina precursore coinvolta. Come mostrato nella Tabella 1 (pagina successiva), si utilizza un pratico sistema di nomenclatura in base al quale il prefisso "A", che si riferisce all'amiloide, è seguito da un'abbreviazione della proteina associata. Ad esempio, AL indica l'amiloide derivato dagli anticorpi della catena leggera, AA indica la proteina siero amiloide A, e ATTR indica l'amiloide derivato dalla transtiretina.

Man mano che le nuove proteine amiloide vengono caratterizzate e la nostra conoscenza medica in materia si consolida, è possibile trattare i diversi tipi di amiloidosi da una prospettiva più ampia. Segue una breve descrizione di amiloidosi AL, amiloidosi AA, amiloidosi familiare, amiloidosi senile sistemica, amiloidosi ALECT2, amiloidosi correlata alla dialisi e amiloidosi localizzata.

Amiloidosi AL

L'amiloidosi AL (o primaria) è la forma di questa malattia diagnosticata più spesso, rappresentando l'85% di tutti i casi nei Paesi sviluppati. Il disturbo parte dal midollo osseo, il tessuto molle che occupa i canali delle nostre ossa in cui si formano i globuli rossi e globuli bianchi. Una tipologia di globuli bianchi, chiamata plasmacellule, produce anticorpi che ci proteggono dalle infezioni. Questi anticorpi (immunoglobuline) sono proteine composte da molecole a catena leggera e pesante. Di solito, le nostre plasmacellule producono anticorpi completi; il nostro corpo disgrega queste proteine e le ricicla dopo breve tempo. Nell'AL, però, c'è una produzione eccessiva di catene leggere mal ripiegate e non assemblate. Queste "catene leggere libere" (e, in rari casi, catene pesanti libere) non possono

TIPO	FONTE DI AMILOIDE (Proteina precursore)	SINDROME
AL, AH, ALH	**Plasmacellule nel midollo osseo** (Catene immunoglobuliniche leggere o pesanti, o entrambe)	Forma principale di amiloidosi, simile al mieloma multiplo, colpisce i reni, il cuore, il fegato, il tratto gastrointestinale e i nervi.
AA	**Proteina infiammatoria circolante** (Siero amiloide A)	Derivante dalle malattie infiammatorie e infettive croniche, colpisce i reni e il fegato.
ALECT2	**Globuli bianchi** (Fattore chemiotattico 2 del leucocita)	Clinicamente somiglia ad AL e colpisce reni e fegato.
Aβ_2M	**Proteina sierica circolante** (β_2-microglobulina)	Correlata alla dialisi, colpisce le articolazioni e i tendini.
ATTR	**Proteina mutante e wild-type prodotta nel fegato** (Transtiretina)	Ereditaria con oltre 100 mutazioni, colpisce il sistema nervoso, il cuore e i reni. La mutazione Val-122-Ile è comune tra gli afro-americani e provoca malattia cardiaca. Una forma senile, non ereditaria, wild-type provoca malattia cardiaca negli anziani.
AFib	**Proteina mutante prodotta nel fegato** (Catena **a**del fibrinogeno A)	Ereditaria, colpisce i reni.
AApoAI	**Proteina sierica circolante** (Apolipoproteina AI)	Ereditaria, colpisce il fegato, il cuore, i reni e i nervi.
ALys	**Proteina sierica circolante** (Lisozima)	Ereditaria, colpisce il tratto gastrointestinale e i reni.
AGel	**Proteina sierica circolante** (Gelsolina)	Ereditaria, colpisce la pelle, i nervi e i reni.
Localizzata	**Plasmacellule nei tessuti locali** (Catene immunoglobuliniche leggere)	Si manifesta principalmente nella vescica, sulla pelle e nelle vie respiratorie.

Tabella 1: Esempi di amiloidosi. La nomenclatura prevede "A" per amiloidosi e l'abbreviazione della proteina che causa la patologia.

essere disgregate efficacemente. Si legano tra di loro per formare fibrille di amiloide che si accumulano nello spazio extracellulare di organi e tessuti. In questo modo, la normale funzionalità corporea è compromessa. Generalmente, i problemi si manifestano a livello di reni, cuore, fegato, milza, nervi, intestini, pelle, lingua e vasi sanguigni.

Amiloidosi AA

L'amiloidosi AA (o secondaria) è causata da un aumento dei livelli della proteina siero amiloide A circolante. L'aumento della siero amiloide A nel nostro sangue è una risposta naturale a infezioni e infiammazioni. In generale, se un paziente presenta una condizione infettiva o infiammatoria da sei mesi o più, rischia di sviluppare l'AA. L'amiloidosi si manifesta secondariamente a condizioni infiammatorie e infettive croniche, tra cui: disturbi reumatici, disturbo infiammatorio intestinale, tubercolosi, osteomielite, lupus e sindromi febbrili ereditarie come la febbre mediterranea familiare. Il deposito di amiloide solitamente parte dai reni, ma interessa spesso anche il fegato, la milza, i linfonodi e gli intestini.

Amiloidosi familiare

L'amiloidosi familiare (o ereditaria), come suggerisce il nome, è una forma ereditabile della malattia. Sia che si tratti della conseguenza di una mutazione del DNA o che sia stata ereditata dai genitori, la forma più comune di amiloidosi familiare è associata alla proteina transtiretina mutante (TTR) prodotta nel fegato. La TTR è una proteina che contribuisce a trasportare la tiroxina (un ormone tiroideo) e il retinolo (vitamina A) in tutto il corpo. Esistono oltre 100 mutazioni note di TTR che possono far diventare la proteina instabile e farla ripiegare scorrettamente in amiloide. Sono diversi gli organi colpiti, soprattutto il sistema nervoso e il cuore, e i sintomi si manifestano in età medio-avanzata. Se i nervi sono colpiti principalmente, la malattia è chiamata polineuropatia amiloide familiare; se è il cuore ad essere colpito principalmente, si parla di cardiomiopatia amiloide familiare.

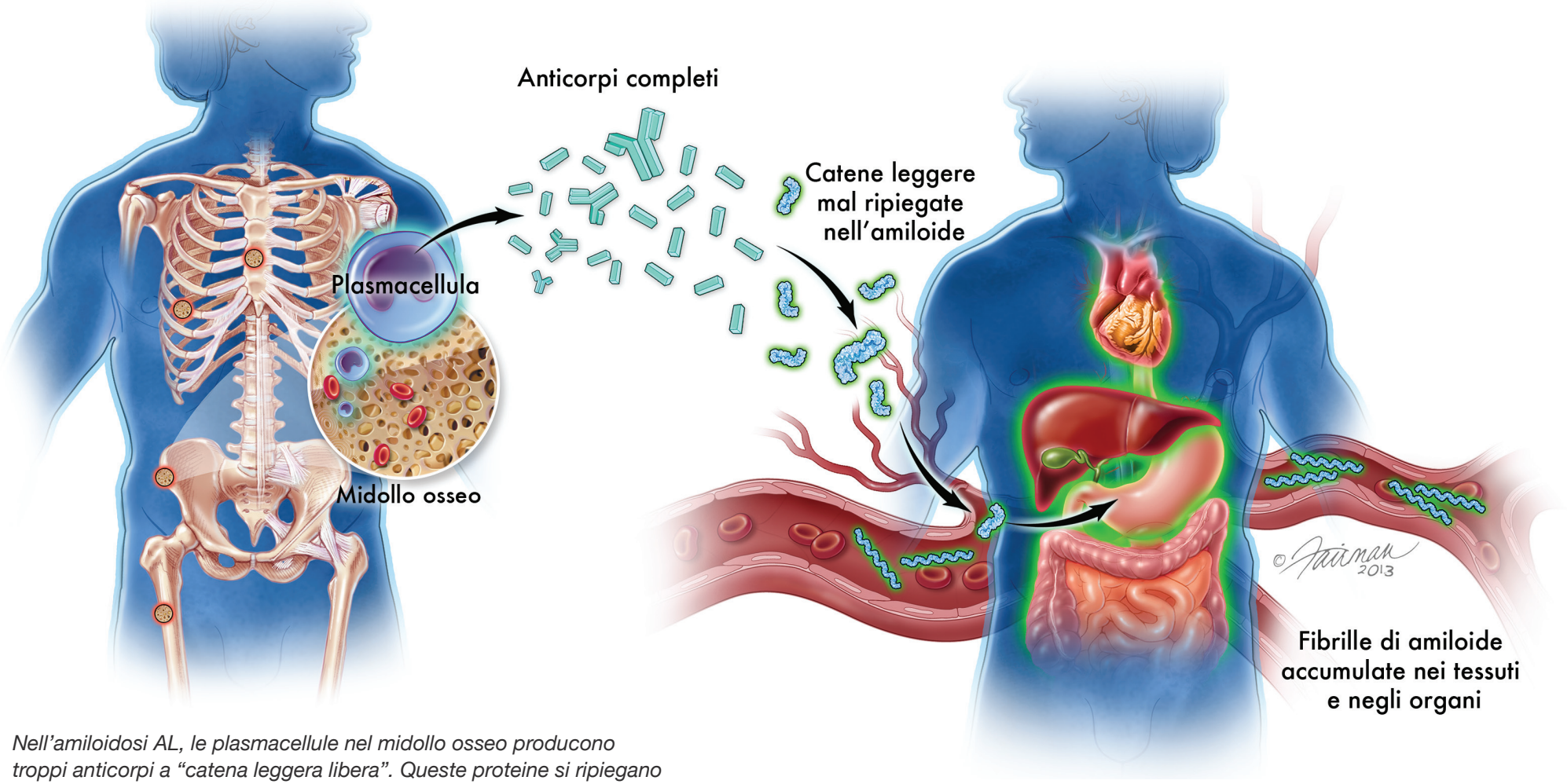
La mutazione più comune e nota di TTR è chiamata Val-30-Met e provoca danni ai nervi e problemi al sistema elettrico cardiaco. Un'altra mutazione comune negli Stati Uniti è la Thr-60-Ala che provoca ispessimento del muscolo cardiaco. Anche se l'amiloidosi da transtiretina (ATTR) si manifesta nelle famiglie di quasi tutte le etnie, c'è una variante della TTR, la Val-122-Ile, che sembra essere comune nella popolazione afro-americana. Si stima che il 4% degli afro-americani sia portatore di questo gene mutante, includendo oltre il 25% di pazienti afro-americani affetti da amiloidosi. Questa mutazione potrebbe essere una causa spesso non riconosciuta di malattia cardiaca tra gli afro-americani.

Oltre all'ATTR, esistono altre mutazioni genetiche di diverse proteine che portano all'amiloidosi. Anche se molto rare, alcune di esse includono: AFib (dalla catena-α del fibrinogeno A); AApoAI (dall'apolipoproteina AI); ALys (dal lisozima) e AGel (dalla gelsolina).

Amiloidosi senile sistemica

L'amiloidosi senile sistemica (o legata all'età) è una malattia ad insorgenza tardiva che viene acquisita, non ereditata. I depositi di amiloide si accumulano nel corpo dalle normali proteine (wild-type). La forma più nota di amiloidosi senile sistemica scaturisce dall'accumulo di transtiretina wild-type (TTR) nel cuore degli anziani. Diversamente dall'amiloidosi familiare, questa forma non presenta mutazioni del gene TTR, ma la malattia cardiaca a progressione lenta ha sintomi simili. Che sia mutante o wild-type, si pensa che l'amiloidosi da TTR sia più comune dell'amiloidosi AL, anche se spesso non viene diagnosticata. Ad esempio la TTR wild-type si trova nel 30% dei pazienti che mostrano "insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata."

Altri esempi di amiloidosi senile comprendono: APro (da prolattina); ACal (da calcitonina); AIAPP (da amilina); e AANF (da fattore natriuretico atriale). Tutte queste derivano da proteine mal ripiegate o wild-type. Nonostante il nome, questa condizione non ha alcuna relazione con senilità o demenza.



Nell'amiloidosi AL, le plasmacellule nel midollo osseo producono troppi anticorpi a "catena leggera libera". Queste proteine si ripiegano scorrettamente nell'amiloide, si accumulano nel sangue e si depositano nel sistema di molti organi.

Amiloidosi ALECT2

Una delle aggiunte più recenti alle proteine amiloide è ALECT2, derivata dalla proteina ottenuta dai globuli bianchi (leucociti). Facendo parte della ricerca in corso, non è ancora stato possibile determinare se ALECT2 sia il risultato di mutazioni genetiche; tuttavia, l'effetto della malattia ricorda molto quello della AL, che colpisce spesso i reni. Poiché le proteine normali (wild-type) possono creare depositi di amiloide, come succede per l'amiloidosi

sistemica senile, questa variante della malattia può essere diagnosticata erroneamente o non essere affatto diagnosticata. Uno studio suggerisce infatti che ALECT2 è il tipo di amiloide meno conosciuto, specialmente tra pazienti di retaggio messicano. Nell'analisi di campioni di rene contenenti amiloide negli ultimi 8 anni, ALECT2 era il terzo tipo più comune (2,5%) rispetto a AL (86%), AA (7%) e ATTR (1,4%).

Amiloidosi Aβ_2M

L'amiloidosi Aβ_2M (o correlata alla dialisi) è spesso presente in pazienti con collasso renale che sono stati in dialisi per molti anni. Una proteina serica circolante, la beta-2 microglobulina (β_2M), si accumula nel sangue perché non riesce a passare attraverso il filtro della dialisi. Poiché la β_2M non può essere espulsa dal corpo, l'amiloide risultante si accumula nei tessuti, specialmente nelle articolazioni e nei tendini. Questo causa dolore, rigidità e liquidi nelle articolazioni, oltre alla sindrome del tunnel carpale.

Amiloidosi localizzata

Anche se le forme principali di amiloidosi sono state descritte sopra, è importante riconoscere che i depositi di amiloide possono manifestarsi occasionalmente in aree isolate senza la presenza di una malattia sistemica. Questi depositi localizzati, simili a tumori, si manifestano più frequentemente nella vescica e nelle vie respiratorie (ad es. trachea e polmoni). Sono stati diagnosticati anche depositi nell'occhio, nel tratto gastrointestinale, nella pelle e nel seno. Come l'amiloidosi AL, anche i depositi di amiloide localizzati sono composti da proteine a catena leggera. Tuttavia, nell'amiloidosi localizzata, le plasmacellule anomale che producono catene leggere di amiloide si trovano nei tessuti coinvolti, non nel midollo osseo.

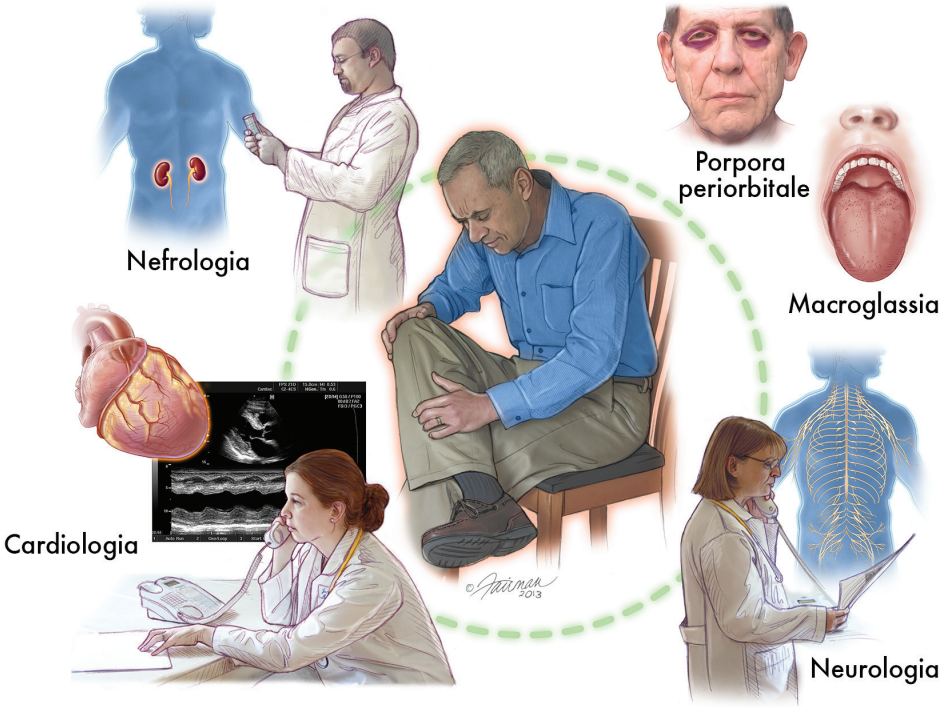
Altri tipi non sistemici di amiloidosi sono associati alle proteine degli ormoni, all'invecchiamento, o a zone specifiche del corpo. Un caso particolare di amiloidosi localizzata è l'angiopatia amiloide cerebrale (CAA). Nonostante la causa sia ancora sconosciuta, in alcuni individui la CAA potrebbe essere ereditaria. La proteina amiloide si deposita nelle pareti delle arterie cerebrali, aumentando il rischio di ictus e demenza. Questa condizione neurologica è particolarmente comune in pazienti anziani e non è collegata al morbo di Alzheimer.

4. DIAGNOSI

In un certo senso, non è facile riconoscere l'amiloidosi. I sintomi sono vaghi e aspecifici e spesso imitano quelli di altre patologie comuni. Ad esempio, la dispnea può essere un indicatore di malattia cardiaca, spesso causata da aterosclerosi e malattie arteriose coronariche. Non si pensa subito all'amiloidosi. Inoltre, la presenza di proteine nelle urine è un segnale precoce di una malattia renale, come nei pazienti diabetici, ma neanche in questo caso si pensa subito all'amiloidosi.

L'amiloidosi appare generalmente in soggetti di mezza età e oltre, ma può anche manifestarsi tra i 30 e i 40 anni, o addirittura prima. I depositi di amiloide possono causare perdita di peso, affaticamento, dispnea, vertigini mentre si è in piedi, gonfiore delle caviglie e delle gambe, intorpidimento e formicolio a mani e piedi, urina schiumosa, attacchi alterni di stipsi e diarrea e la sensazione di sazietà dopo mangiato. Inoltre, se il paziente tende a sviluppare lividi facilmente, specie attorno agli occhi (porpora periorbitale), o ha la lingua ingrossata (macroglossia), è molto probabile che la causa sia l'amiloidosi.

Quando una serie di sintomi persistono e peggiorano, molti medici tendono a non considerare (o ricordare) una tale malattia, rara e ingannevole. Non è raro che un paziente consulti diversi medici prima che venga effettuata una biopsia (analisi del tessuto) o che un organo collassi prima che venga fatta una diagnosi corretta. Inoltre, se i patologi



I sintomi sono spesso vaghi e simili a quelli di altre patologie comuni. Per questo motivo è essenziale un approccio multidisciplinare da parte di medici specialisti per giungere ad una diagnosi. In alcuni casi, i segni caratteristici dell'amiloidosi sono lingua ingrossata (macroglossia) o lividi intorno agli occhi (porpora periorbitale).

aspettano informazioni cliniche prima di considerare l'amiloidosi, perderanno la maggioranza dei casi.

Nonostante l'amiloidosi possa colpire un solo organo, spesso causa problemi a tutto il sistema (ossia coinvolge più di un organo). Gli organi coinvolti più di frequente sono reni (circa il 70% dei pazienti), cuore (50%), sistema nervoso (30%) e il tratto gastrointestinale. Di conseguenza i medici

dovrebbero immediatamente fare un test per l'amiloidosi nei pazienti con patologie senza causa apparente a reni, cuore, nervi, fegato o gastrointestinali.

Nell'ambito della diagnosi differenziale (ossia il processo di distinzione tra malattie) i quattro casi clinici più comuni in cui considerare l'amiloidosi sono:

1. Perdita di notevoli quantità proteiche nelle urine (proteinuria)
2. Il cuore rigido o ingrossato (cardiomiopatia restrittiva), come da ecocardiogramma; bassa tensione osservata nell'ecocardiogramma; battito irregolare (aritmia) resistente ai normali trattamenti, spesso associato a pressione sanguigna normale o bassa; insufficienza cardiaca inspiegabile
3. Fegato ingrossato (epatomegalia) senza consumo di alcool o altra spiegazione, spesso con test epatici anomali
4. Insensibilità o dolore alle dita o alluci (neuropatia periferica), quali sindrome del tunnel carpale, o attacchi alterni di stipsi e diarrea (neuropatia autonomica), con vertigini (pressione sanguigna bassa) quando ci si alza.

Test per l'amiloidosi

Una volta che è stata sospettata l'amiloidosi, è possibile effettuare una semplice procedura d'ufficio per identificarla. Una diagnosi veloce e una valutazione accurata sono essenziali affinché i pazienti possano trarre beneficio dalle molteplici terapie ora presenti (trattate nella prossima sezione).

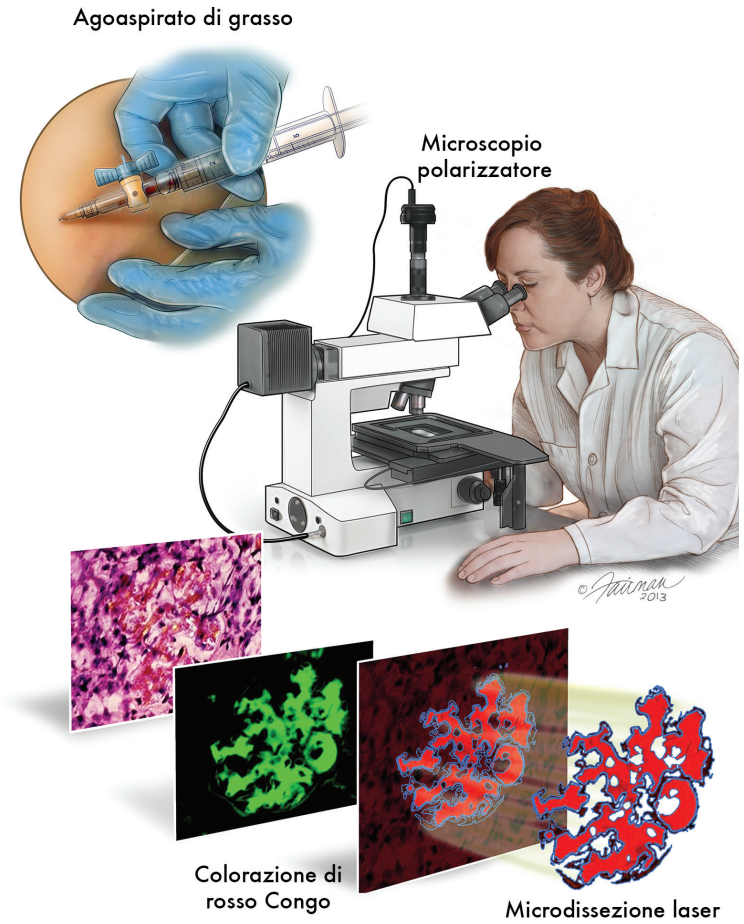
Gli esami del sangue e delle urine potrebbero rivelare una quantità anomala di proteine nel corpo, ma il metodo migliore per trovare i depositi di amiloide è l'uso della colorazione rosso Congo su un campiione di tessuto. È possibile effettuare biopsie su gengive, nervi, reni, fegato o retto. Il modo più semplice per ottenere un campione di tessuto è quello di aspirare grasso dall'addome. In questa procedura non invasiva, la pelle dell'addome viene anestetizzata localmente e si usa un ago per effettuare una mini liposuzione delle cellule di grasso da sotto la pelle. Per via della comune struttura mal ripiegata, l'amiloide assumerà una colorazione rosa una volta a contatto con il rosso Congo in laboratorio e una birifrangenza verdognola caratteristica sotto il microscopio polarizzatore. Questa tecnica permette di diagnosticare l'amiloidosi nel 70-80% dei pazienti.

Se il grasso aspirato è negativo all'amiloidosi, ma c'è un forte sospetto della malattia, è indicato fare una biopsia dell'organo coinvolto (ad es. cuore, reni o fegato). Se è presente amiloide, l'uso del rosso Congo darà una diagnosi definitiva in quasi il 100% dei casi.

È necessario eseguire e interpretare con cautela l'immunoistochimica. È importante evitare di impregnare troppo il campione di tessuto con rosso Congo, o potrebbe falsare i risultati. Osservando il tessuto al microscopio elettronico è possibile vedere la classica struttura delle fibrille di amiloide, il che ne confermerà la presenza.

Tipizzazione dell'amiloidosi

Sia che l'amiloide venga rilevata tramite biopsia del tessuto, sia che i risultati siano inconcludenti, si consiglia di contattare centri specializzati sull'amiloidosi (si veda



Il metodo migliore per rilevare l'amiloidosi è l'uso della colorazione rosso Congo su un campione di tessuto, che appare verdognolo sotto un microscopio polarizzatore. La microdissezione laser, seguita da spettrometria di massa può determinare il tipo di amiloide in quasi il 100% dei casi.

sezione 6) che utilizzano metodi più sofisticati. La prova che l'amiloide è presente in un organo è solo l'inizio del processo. È ora necessario determinare quale tipo di amiloide stia causando la malattia, in modo da pianificare un trattamento appropriato e specifico.

In tutti i casi, l'identificazione del tipo di amiloide deve essere basata sulla valutazione delle proteine anomale depositate nei tessuti interessati. Un semplice test del sangue per misurare la produzione anomala di catene leggere libere seriche mostrerà livelli spropositatamente alti in circa il 98% dei pazienti affetti da amiloidosi AL (o primaria). In seguito, una biopsia del midollo, con macchia immunoistochimica o l'analisi della citometria a flusso, mostreranno una popolazione clonale di plasmacellule nella maggior parte dei pazienti, che producono catene leggere di anticorpi difettosi. Se questi test risultano negativi, si dovrebbe valutare la forma ereditaria della malattia. È possibile effettuare test molecolari e genetici su campioni ematici per valutare se il paziente abbia qualche tipo di amiloide familiare (ad es. TTR, fibrinogeno, lisozima, apolipoproteine AI e AII e gelsolina) Se questa mutazione è presente, c'è il 50% di possibilità di passarlo alla prole.

È da sottolineare che la presenza di una mutazione genetica non è sempre collegata al tipo di amiloidosi. Ad esempio, un paziente può avere amiloidosi AL e allo stesso tempo essere portatore di una variante genetica che non è causa della malattia. Per questa ragione, è necessario eseguire un'identificazione inequivocabile della proteina amiloide insieme ad altre tecniche diagnostiche. (Nota: negli Stati uniti, il Genetic Information Nondiscrimination Act prevede che il paziente con disposizione ereditaria a malattie come

l'amiloidosi non venga discriminato per quanto riguarda impiego e assicurazione sanitaria.)

Nei pazienti con patologie croniche infiammatorie o infettive, o in dialisi renale per lungo tempo, le analisi del sangue possono indicare la presenza di amiloidosi AA o $A\beta_2M$. Se il paziente ha più di 50 anni e presenta insufficienza cardiaca congestizia o segni di demenza o ictus, il medico dovrebbe considerare le tipologie isolate della malattia, come l'amiloidosi senile sistemica (SAA) o l'angiopatia amiloide cerebrale (CAA), a seconda di quanto evidenziato dall'ecocardiogramma e dalla risonanza magnetica.

Nel frattempo, recenti scoperte nel campo della proteomica promettono di rivoluzionare la diagnosi esatta dell'amiloidosi. La proteomica è lo studio di tutte le proteine in un organismo o ambiente. A differenza delle tecniche immunochimiche standard, non sempre disponibili, specifiche o precise, la proteomica può identificare qualsiasi proteina, con o senza mutazioni genetiche, in un solo test. Questo permette un enorme risparmio di tempo e denaro nell'identificazione corretta delle proteine amiloide dai campioni di tessuto.

Di conseguenza, la microdissezione laser seguita da spettrometria di massa (LMD-MS) è la tecnica principale nella tipizzazione dell'amiloidosi. Per effettuare il test, vengono dissezionati dei campioni positivi di rosso Congo e disgregati nei componenti più piccoli delle molecole proteiche (peptidi). I peptidi vengono analizzati tramite un processo chiamato "cromatografia liquida a

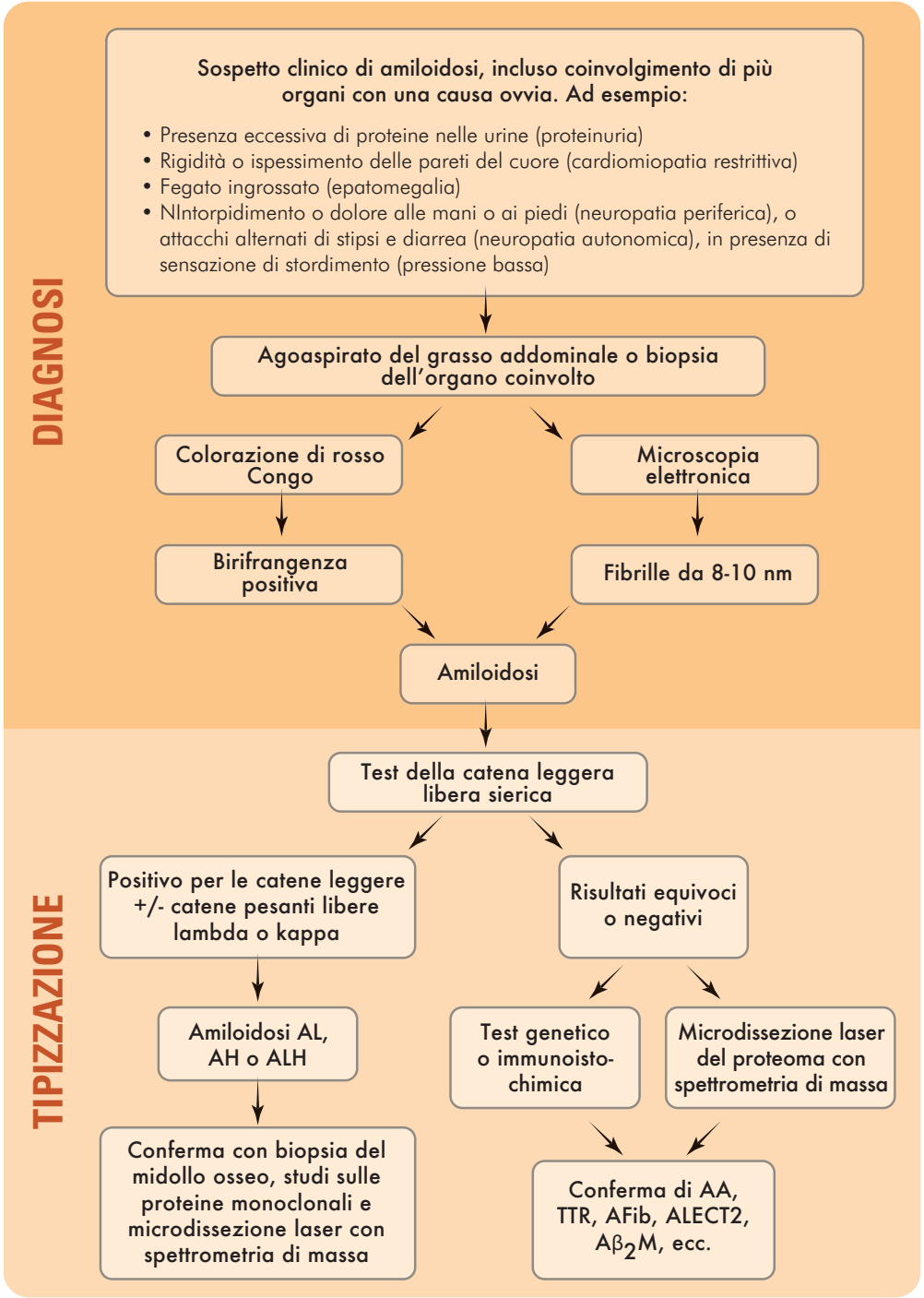


Tabella 2: Diagramma delle diagnosi. Un diagramma generale per la diagnosi di amiloidosi e la determinazione di quale tipo di amiloidosi sia alla base della patologia.

elettrospray/spettrometria di massa tandem". È possibile effettuare LMD-MS su qualsiasi campione di tessuto, compreso il grasso aspirato, se c'è presenza di amiloide. Degli studi hanno mostrato che LMD-MS ha la capacità di identificare tutte le proteine amiloide note con una precisione virtuale del 100%, oltre a poterne caratterizzare di nuove. Indipendentemente dai sintomi del paziente, non è necessaria alcuna conoscenza clinica precedente per tipizzare le amiloidosi con LMD-MS.

Alcune forme di amiloidosi vengono spesso ignorate, ad esempio la variante TTR, Val-122-Ile, che causa malattie cardiache negli afroamericani, e la proteina wild-type ALECT2 che causa malattie renali nei pazienti di retaggio messicano; con LMD-MS, questo potrebbe non succedere più.

In sostanza, l'amiloidosi colpisce individui di varie età ed etnie e il rischio di sviluppare la malattia è più alto in individui che:

- Hanno 50 anni o più
- Soffrono di infezioni croniche o malattie infiammatorie
- Hanno un'anamnesi familiare di amiloidosi
- Soffrono di mieloma multiplo (circa il 10% dei pazienti con mieloma multiplo sviluppa anche l'amiloidosi)
- Soffrono di una malattia renale che richieda diversi anni di dialisi.

5. TRATTAMENTI

Alcuni medici davano per scontato che non si potesse fare nulla per i pazienti con amiloidosi. Questo non è vero, specie con i nuovi trattamenti, più efficaci. Alla fine, con l'avanzamento e il perfezionamento delle terapie, l'amiloidosi sarà poco più di un fastidio curabile.

Per ottenere una diagnosi conclusiva e accurata della malattia il prima possibile è importante lavorare con un team di medici, tra cui ematologi, cardiologi, nefrologi e neurologi. I trattamenti disponibili dipendono dal tipo di amiloidosi e dagli organi colpiti, oltre che dalla condizione, età e preferenza personale del paziente. Se non trattati in tempo, i depositi di amiloide continueranno a danneggiare i tessuti portando al collasso dell'organo e potenzialmente alla morte.

Il trattamento dell'amiloidosi è un processo diviso in due parti: (1) Gestire i sintomi per favorire il benessere del paziente, aumentare la qualità di vita e la sopravvivenza e (2) eliminare la produzione di proteine amiloide per migliorare le funzionalità dell'organo.

Ci sono tre approcci generali per interrompere la formazione e il deposito di proteine amiloide, che variano a seconda del tipo di amiloidosi. Il trattamento più comune interferisce con la produzione della proteina precursore che porta alla malattia. Un secondo metodo prevede una terapia farmacologica per stabilizzare la normale struttura della proteina precursore, prevenendone il ripiegamento

scorretto in amiloide. Una terza strategia prevede di colpire direttamente i depositi di amiloide, destabilizzando le fibrille di amiloide, in modo che non possano più restare mal ripiegate.

Tutte queste terapie hanno effetti collaterali e ogni medico dovrebbe essere certo di consigliare l'opzione migliore. In molti casi, rimuovendo la fonte della proteina anomala, i depositi di amiloide esistenti vengono riassorbiti col tempo e la funzionalità organica viene ripristinata.

Amiloidosi AL

Nell'amiloidosi AL (o primaria), la forma della malattia più comunemente diagnosticata, è normale il coinvolgimento esteso di un organo. Senza trattamento, il tasso di sopravvivenza medio è di circa 12-18 mesi e di soli 6 mesi nei pazienti con funzioni cardiache gravemente compromesse.

La chemioterapia, in forma orale o endovenosa, è parte fondamentale del trattamento dell'amiloidosi AL. Lo scopo è interrompere la crescita di plasmacellule che producono le proteine anticorpo della catena leggera anomale. Per molti anni sono state usate terapie che prevedono l'uso di melfalan (conosciuto anche come Alkeran) o ciclofosfamide (Cytoxan). Anche i farmaci più recenti che vengono usati per trattare il mieloma multiplo, come il bortezomib (Velcalade), lenalidomide (Revlimid) o carfilzomib (Kyprolis), si sono rivelati efficaci. Queste terapie vengono spesso usate insieme al dexametasone, uno steroide che serve ad aiutare la risposta immunitaria. La chemioterapia continuata può avere effetti collaterali, come nausea, vomito, perdita di capelli, infezioni e affaticamento eccessivo. Sono possibili dosaggi differenti, nel caso in cui gli effetti collaterali dovessero interferire con la qualità della vita.

In alcuni pazienti, scelti attentamente, la chemioterapia viene unita al trapianto di cellule staminali. Le cellule staminali si trovano nel midollo osseo e si sviluppano in vari tipi di cellule, comprese le nostre plasmacellule. Una volta che le plasmacellule sono state distrutte usando dosi elevate di chemioterapia, il midollo osseo viene rifornito di cellule staminali nuove prese dal paziente stesso (trapianto autologo). Con l'eradicazione delle plasmacellule difettose, la produzione di amiloide rallenta o sparisce e il midollo osseo torna sano.

La chemioterapia seguita dal trapianto di cellule staminali ha spesso una risposta eccellente, con miglioramenti significativi o con la stabilizzazione della funzione organica. Non tutti i pazienti, però, tollerano questo regime aggressivo, specie quelli con problemi cardiaci in stato avanzato. Data la complessità della malattia, si consiglia di effettuare il trattamento in un centro medico che abbia esperienza nell'amiloidosi (si veda sezione seguente). In alternativa, il paziente può richiedere una valutazione iniziale in questi centri, mantenendosi in contatto costante con la sua comunità durante il trattamento.

Un altro farmaco in fase di sviluppo mira a colpire direttamente i depositi di amiloide a catena leggera che si sono accumulati nel corpo. Questo trattamento, al momento in fase di sperimentazione clinica, usa piccole molecole chiamate anticorpi monoclonali per trovare e attaccarsi

specificamente alle proteine mal ripiegate delle fibrille di amiloide. Gli anticorpi monoclonali imitano gli anticorpi prodotti naturalmente dal nostro sistema immunitario per proteggerci dalle malattie. Colpendo e destabilizzando i depositi di amiloide in questa maniera, l'organismo può potenzialmente identificarli e rimuoverli più efficacemente. Nei prossimi anni, questo farmaco così promettente potrebbe completare col pezzo mancante il puzzle del trattamento per restituire funzionalità organica e salute generale.

Amiloidosi AA

L'amiloidosi AA (o secondaria) è la seconda forma più comune di amiloidosi in tutto il mondo. Con le malattie infiammatorie croniche associate (ad es. artrite reumatoide, malattia di Crohn e febbre mediterranea familiare), il deposito di amiloide è molto graduale. Il tasso di sopravvivenza è spesso di oltre 10 anni, specie con il trattamento per malattie renali. Invece, le infezioni non trattate, quali osteomielite e tubercolosi, possono causare un accumulo più rapido di amiloide.

In ogni caso, il fine della terapia è di trattare l'infezione alla base o la condizione infiammatoria. Questo può rallentare o fermare l'accumulo progressivo di amiloide, riducendo la proteina precursore circolante, siero amiloide A.

Inoltre, si è scoperto che un farmaco orale chiamato eprodisate (Kiacta) inibisce la formazione di fibrille di amiloide. Kiacta impedisce al siero amiloide A di interagire con le altre molecole che favoriscono il mal ripiegamento in amiloide. Test clinici hanno dimostrato che, siccome l'amiloide non può più formarsi, né depositarsi, il trattamento può ridurre o fermare la deteriorazione della funzionalità renale. Si prevede che nei prossimi anni Kiacta venga approvato per un uso diffuso, grazie alla conferma della sua efficacia in studi internazionali.

Nei pazienti con insufficienza renale, la dialisi e il trapianto di rene sono trattamenti possibili. Tuttavia, così come per il trapianto di rene per l'amiloidosi AL, se la fonte della proteina anomala non viene trattata, l'amiloide potrebbe addirittura comparire nel rene donato.

Amiloidosi ATTR

Nell'amiloidosi familiare da TTR (o ereditaria) vengono generalmente colpiti cuore e sistema nervoso. Senza intervento, il tasso di sopravvivenza spazia tra 5 e 15 anni dall'insorgere della malattia.

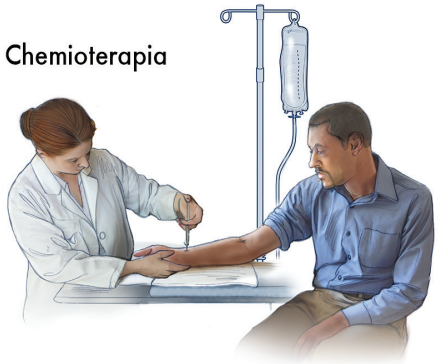
Dato che la maggior parte delle proteine anomale viene prodotta nel fegato, un trapianto di fegato permette la produzione di TTR normale. I periodi di attesa per la donazione di organi sono generalmente lunghi, ma il trapianto è un'opzione possibile per quei pazienti la cui malattia non sia in stadio troppo avanzato.

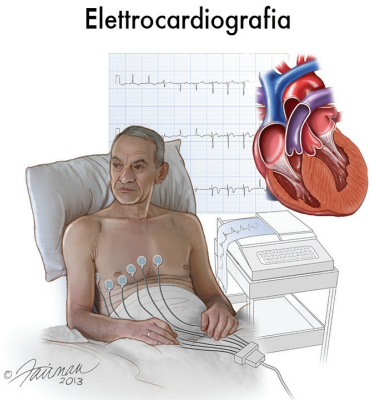
Nel frattempo si stanno creando nuovi farmaci per prevenire i depositi di amiloide familiare sul nascere. Come per il trapianto di fegato, i dati mostrano che riducendo le proteine anomale che potrebbero diventare amiloide, la funzionalità organica può migliorare. Due di questi nuovi

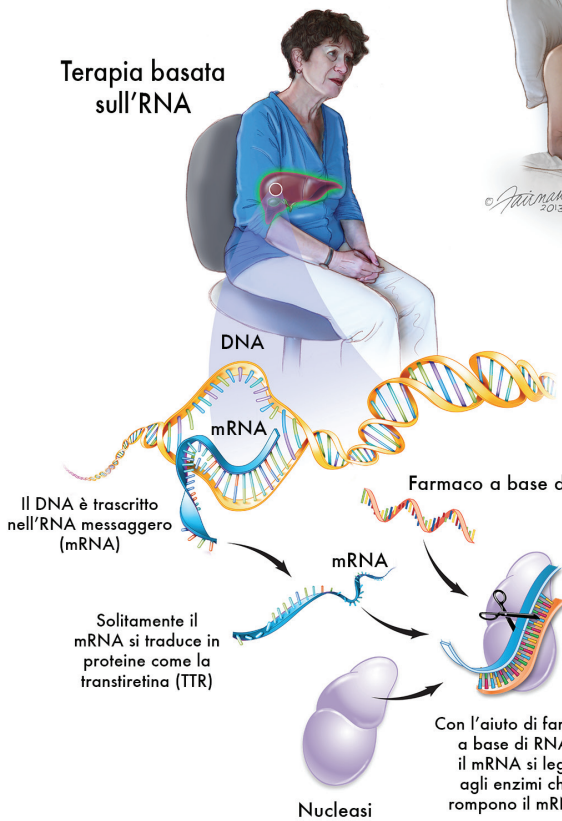
farmaci che potrebbero prevenire il mal ripiegamento della TTR mutante in amiloide sono il diflunisal e il tafamidis. Queste piccole molecole si legano alle proteine precursore e stabilizzano la loro struttura, in modo da non far formare fibrille di amiloide e da non farle accumulare nel corpo.

Un'altra classe di medicinali che usa tecniche di "silenziamento genetico" annuncia una rivoluzione nel trattamento dell'ATTR. Queste terapie usano il processo naturale del corpo per la regolazione dell'espressione genetica. In breve, ecco come funziona: Nelle nostre cellule, il codice genetico per le proteine viene trascritto dal DNA nelle molecole di RNA messaggero (mRNA). Queste mRNA vengono poi tradotte dalle nostre cellule, in modo da produrre tutte le proteine che permettono la vita. Con una terapia di silenziamento genetico, piccole molecole simili a RNA vengono trasportate nel fegato tramite il sangue. Una volta nelle cellule, i farmaci basati sull'RNA si legano specificamente al mRNA che produrrebbe le proteine TTR. Quando i farmaci si legano al mRNA bersaglio, particolari enzimi cellulari (nucleasi) si disgregano e riciclano l'mRNA. Di conseguenza la produzione di amiloide TTR potrebbe essere rallentata o fermata all'origine.

Dato che questa regolazione genetica avviene in tutte le cellule umane, i farmaci basati sull'RNA potrebbero fornire un metodo sicuro ed efficace per prevenire la produzione di TTR anomalo. Gli studi iniziali mostrano che, se somministrati tramite endovena o per via sottocutanea, ci potrebbe essere una riduzione rapida dei livelli di proteina ATTR nel paziente.







Si raccomanda di visitare un centro medico specializzato in amiloidosi. A seconda del tipo di amiloidosi, i trattamenti potrebbero prevedere chemioterapia, cure cardiache, trapianto di organi o terapie farmacologiche mirate.

Amiloidosi senile sistemica

Nell'amiloidosi senile sistemica (o legata all'età), la terapia supporta ampiamente la malattia cardiaca del paziente. In alcuni casi è possibile effettuare un trapianto di cuore.

Per le forme di amiloidosi senile da TTR, gli stessi farmaci usati nella amiloidosi familiare (ad es. diflunisal, tafamidis o i farmaci basati sull'RNA) potrebbero inibire la produzione di amiloide TTR. Ciò potrebbe aiutare ad allungare la vita, prevenendo un'ulteriore formazione di amiloide e il deposito nel muscolo cardiaco.

Amiloidosi Aβ_2M

Nell'amiloidosi Aβ_2M (o correlata alla dialisi), il trapianto di rene è considerata l'opzione terapeutica migliore. Membrane di dialisi a basso dosaggio di rame potrebbero prevenire o ritardare l'insorgere della malattia.

Amiloidosi localizzata

Per i depositi di amiloide in aree isolate, come nella vescica o nelle vie respiratorie, la radioterapia può rallentare la progressione della malattia. La rimozione chirurgica del deposito di amiloide può essere possibile una volta che sia stata esclusa una patologia sistemica. Come per tutte le forme di amiloidosi, i pazienti sono invitati a effettuare check-up periodici per monitorare il loro stato.

Non ci sono trattamenti efficaci noti per l'angiopatia cerebrale amiloide (CAA), che colpisce il cervello. L'obiettivo è attenuare i sintomi. Questo può comprendere l'uso di farmaci che contribuiscano a migliorare la memoria, come quelli usati per l'Alzheimer. Le crisi, chiamate a volte "amyloid spells", possono essere trattate con anticonvulsivanti, come la fenitoina (Dilantin) o carbamazepina (Tegretol). In alcuni casi sono necessarie terapie logopedistiche o fisiche.

Trattamento dei sintomi dell'amiloidosi

È molto importante trattare non solo la causa principale dell'amiloidosi, ma anche i sintomi della malattia. Questo permetterà di migliorare la qualità della vita e la longevità del paziente.

Le normali attività quotidiane possono essere svolte senza problemi. È però necessario riposare se si avverte stanchezza o sensazione di fiato corto. È sconsigliato affaticarsi più di quanto raccomandato dal proprio medico.

Per trattamenti di supporto dei reni o del cuore, i pazienti potrebbero aver bisogno di un diuretico, se prescritto dal medico; limitare il sale nella propria dieta; indossare calze elastiche e sollevare le gambe per limitare il gonfiore. Per il tratto gastrointestinale, alcuni farmaci possono essere d'aiuto nei casi di diarrea o stipsi. In generale è consigliabile apportare qualche cambiamento alla dieta per attenuare i sintomi e mantenere il peso ideale.

Con l'avanzare della terapia, i danni a carico dei nervi (neuropatia) potrebbero migliorare. Ci possono volere 12-24 mesi per il recupero dei nervi, ma l'intorpidimento e la debolezza potrebbero diminuire. I farmaci per alleviare il dolore possono essere assunti oralmente o applicati sulla pelle. Nel caso di fastidio, formicolio o bruciore, un massaggio in acqua calda ai piedi 15 minuti prima di

coricarsi può favorire il sonno. L'acqua calda e le vibrazioni stimolano i nervi che non trasmettono dolore e bloccano quelli del dolore.

Partecipare a una ricerca clinica

Le sperimentazioni cliniche sono studi di ricerca che testano nuovi modi per diagnosticare e trattare la malattia. Queste ricerche sono essenziali per migliorare la nostra comprensione dell'amiloidosi e per sviluppare terapie più efficaci. Tutti i trattamenti disponibili oggi sono stati sviluppati e migliorati grazie a questa costante ricerca clinica. Oggi i pazienti possono ottenere una remissione duratura e a lungo termine della malattia, oltre a un miglioramento significativo della funzionalità degli organi.

I pazienti considerati idonei potranno partecipare alle sperimentazioni cliniche. Ogni volta che si studiano nuovi trattamenti, ci si aspetta che siano uguali o migliori di quelli standard. Tutte le sperimentazioni cliniche proposte devono essere approvate e supervisionate da un Institutional Review Board (IRB). L'IRB è composto da medici, scienziati, religiosi e laici. Il loro ruolo è garantire la sicurezza degli studi e la precisione dei risultati.

I nuovi trattamenti vengono valutati da gruppi di persone che rispondono a certi requisiti dello studio. La partecipazione alle sperimentazioni è totalmente volontaria e i pazienti che ne prendono parte firmano un modulo di consenso informato. È anche possibile ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione. Il molti casi il costo del trattamento viene coperto dallo studio.

Partecipare alla ricerca clinica permette ai pazienti di beneficiare, potenzialmente, di nuovi trattamenti sperimentali prima che siano disponibili al grande pubblico. Questo porta, nel lungo termine, al miglioramento di medicine e terapie per tutti. Per sapere quali sperimentazioni cliniche sono in cerca di candidati, è possibile consultare i centri di amiloidosi o visitare 'www.ClinicalTrials.gov'. È anche possibile effettuare una ricerca su 'www.PubMed.gov' per trovare articoli scientifici revisionati.

Una diagnosi precoce e accurata, insieme a una cura personalizzata, sono fondamentali per i pazienti e le loro famiglie ai fini del raggiungimento di ottimi risultati. Con una grande comunità di supporto e persone specializzate, non sei solo.

6. PRINCIPALI CENTRI DI CURA DELL'AMILOIDOSI

Ci sono molti medici qualificati che possono aiutare con la diagnosi e il trattamento dell'amiloidosi. I pazienti non sono soli. Negli Stati Uniti è possibile contattare gli Amyloidosis Support Groups per ricevere aiuto 24 ore su 24. Il numero verde è (866) 404-7539; email 'info@amyloidosissupport.com'.

Di seguito una lista dei maggiori centri di ricerca e cura negli Stati Uniti e non. Ogni caso di amiloidosi è diverso dagli altri e l'inestimabile esperienza di questi centri aiuta i pazienti e le loro famiglie a raggiungere ottimi risultati.

Centri di cura dell'amiloidosi negli Stati Uniti

- Mayo Clinic (Rochester, MN) – www.mayoclinic.org/amyloidosis
- Boston University Amyloidosis Center (Boston, MA) – www.bu.edu/amyloid
- Brigham and Women's Hospital Cardiac Amyloidosis Program (Boston, MA) – www.brighamandwomens.org/cvcenter/amyloidosis
- Columbia Multidisciplinary Amyloidosis Program (New York City, NY) – www.nyp.org/services/amyloidosis-program-overview.html
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York City, NY) – www.mskcc.org
- Mount Sinai Hospital (New York City, NY) – www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/amyloidosis
- Cedars-Sinai Multiple Myeloma & Amyloidosis Program (Los Angeles, CA) – www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Multiple-Myeloma-and-Amyloidosis-Program
- Stanford Amyloid Center (Stanford, CA) – www.stanfordhospital.org/cardiovascularhealth/amyloid
- Indiana University School of Medicine Amyloid Research Group (Indianapolis, IN) – www.iupui.edu/~amyloid/team.htm

Centri internazionali per l'amiloidosi

- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Rio de Janeiro, Brazile) – www.ceparm.com
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (Pavia, Italia) – www.amiloidosi.it
- Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development (Paesi Bassi) – www.amyloid.nl
- National Centre for Amyloidosis (Londra, U.K.) – www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis
- Princess Alexandra Hospital (Brisbane, Australia) – www.health.qld.gov.au/pahospital
- Westmead Hospital (Sydney, Australia) – www.wslhd.health.nsw.gov.au/Westmead-Hospital
- Kumamoto University Hospital (Kumamoto, Giappone) – www.kuh.kumamoto-u.ac.jp
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canada) – www.theprincessmargaret.ca

7. RISORSE ONLINE

Per maggiori informazioni, la lista dei centri di supporto e dei medici locali, visitare:

Amyloidosis Support Groups
www.AmyloidosisSupport.com

Altre risorse online:

- Amyloidosis Foundation
  www.amyloidosis.org
- Amyloid Support Group U.K.
  www.amyloidsupportgroup.co.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network
  www.thecasn.org
- Leukemia & Lymphoma Society
  www.lls.org
- National Organization for Rare Disorders
  www.rarediseases.org
- RareConnect
  www.rareconnect.org

Reso possibile grazie al supporto di queste eccezionali società di diagnosi e terapia:

www.pfizer.com

www.auventx.com

www.millennium.com

www.alnylam.com

www.isisph.com

www.prothena.com

www.thebindingsite.com

Il contenuto di questa pubblicazione non è stato influenzato dai nostri sponsor.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

NORD
National Organization for Rare Disorders
Member Organization