CONOSCERE L'AMILOIDOSI

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

2a edizione

Pubblicato nel marzo 2022.

Questo opuscolo è stato scritto con il contributo dei Gruppi di supporto per la cura dell'amiloidosi (Amyloidosis Support Group). Un ringraziamento speciale va ai Dottori Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Morie Gertz, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder e Paula Schmitt.

Sebbene le informazioni precisate siano da considerarsi accurate, 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 © 2013-2021, 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, occasionalmente anche in persone più giovani.

INDICE

1 Breve panoramica 1

2 Cosa è l'amiloidosi?? 2

3 Tipi di amiloidosi 7

4 Diagnosi 17

5 Trattamenti 27

6 Principali centri di cura dell'amiloidosi 37

7 Risorse online 39

1. BREVE PANORAMICA

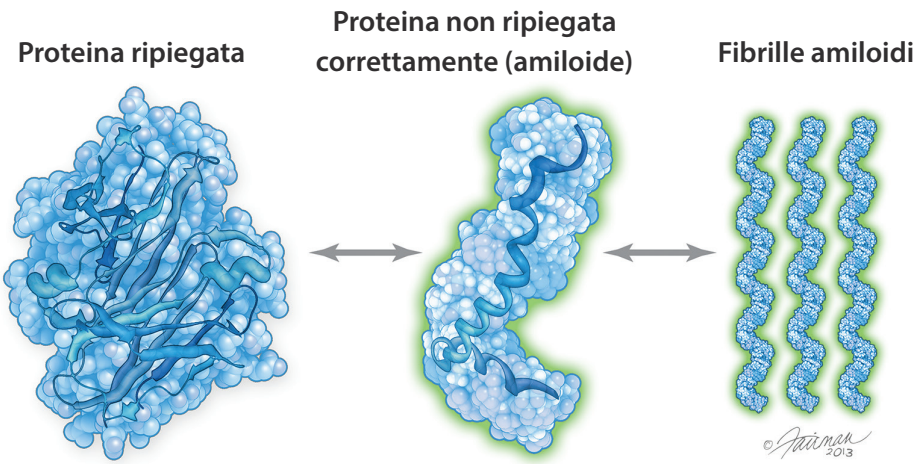
Tutte le proteine normali presenti nel nostro corpo sono biodegradabili e riciclabili. L'amiloidosi è una malattia in cui proteine anomale si ripiegano e formano le fibrille, resistenti alla scomposizione. Le fibrille della proteina amiloide si depositano e si accumulano nei tessuti dell'organismo.
Se l'amiloide si accumula nei reni, nel cuore, nel fegato, nel tratto gastrointestinale o nei nervi, provoca uno scarso funzionamento di tali organi. I sintomi dell'amiloidosi sono la conseguenza del funzionamento anomalo degli organi coinvolti. Di solito i/le pazienti manifestano alcuni dei seguenti sintomi: perdita di peso immotivata, stanchezza, respiro affannoso, urine schiumose, palpitazioni, gonfiore (a livello di addome, caviglie e gambe), facile formazione di lividi, sindrome del tunnel del carpale, stenosi spinale lombare nonché intorpidimento e formicolio a mani e piedi. Queste manifestazioni indicano un danno o una disfunzione degli organi sottostanti provocato dalla proteina amiloide. Sono proposti trattamenti per arrestare la produzione delle proteine amiloidi o per stabilizzarle così da evitare un ripiegamento errato e la formazione di fibrille. È in corso anche una ricerca per sviluppare terapie potenzialmente in grado di sciogliere i depositi di amiloide esistenti. Se non curata, la malattia sistemica può diventare potenzialmente letale. Per questo motivo, una diagnosi precoce e accurata è essenziale per favorire esiti positivi.

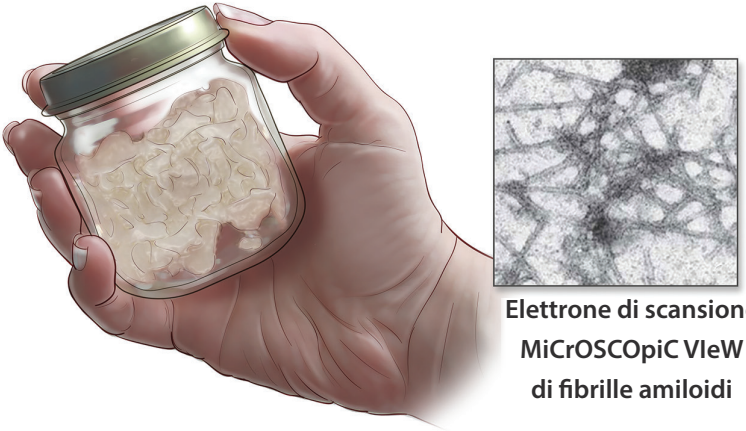
2. COSA È L'AMILOIDOSI?

Nel corso della vita, il nostro DNA codifica la produzione di piccole molecole dette proteine. Le proteine forniscono la struttura e la funzione di quasi tutti i processi biologici della vita. Gli enzimi, che consentono il funzionamento delle cellule, gli ormoni che incidono sulla crescita del corpo e sul metabolismo, e gli anticorpi che favoriscono la 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 alla capacità di digerire alcuni cibi, è determinato dalle proteine che produciamo.

Una volta prodotte all'interno del corpo, le proteine si ripiegano naturalmente in una forma particolare. Questo naturale ripiegamento di una proteina ne consente il normale funzionamento. In parole semplici, quando le proteine sono ripiegate correttamente funzionano così come dovrebbero e noi godiamo di una salute relativamente buona. Un ripiegamento errato delle proteine, invece, influisce sulla capacità del corpo di funzionare e con il tempo potrebbe causare problemi.

Le proteine mal ripiegate possono essere prodotte a causa di cambiamenti nel nostro codice genetico (mutazioni), fattori correlati a infiammazione cronica o semplicemente a causa dell'invecchiamento. Ad ogni modo, il corpo è normalmente in grado di individuare e rimuovere tali proteine anomale. In alcuni casi, però, possiamo produrre in numero di proteine anomale superiore a quelle che il nostro corpo può gestire oppure non riusciamo a disgregare ed eliminare affatto le proteine. Gli errori nella produzione e nell'elaborazione (chiamata proteostasi) delle proteine sono associati a molte malattie.



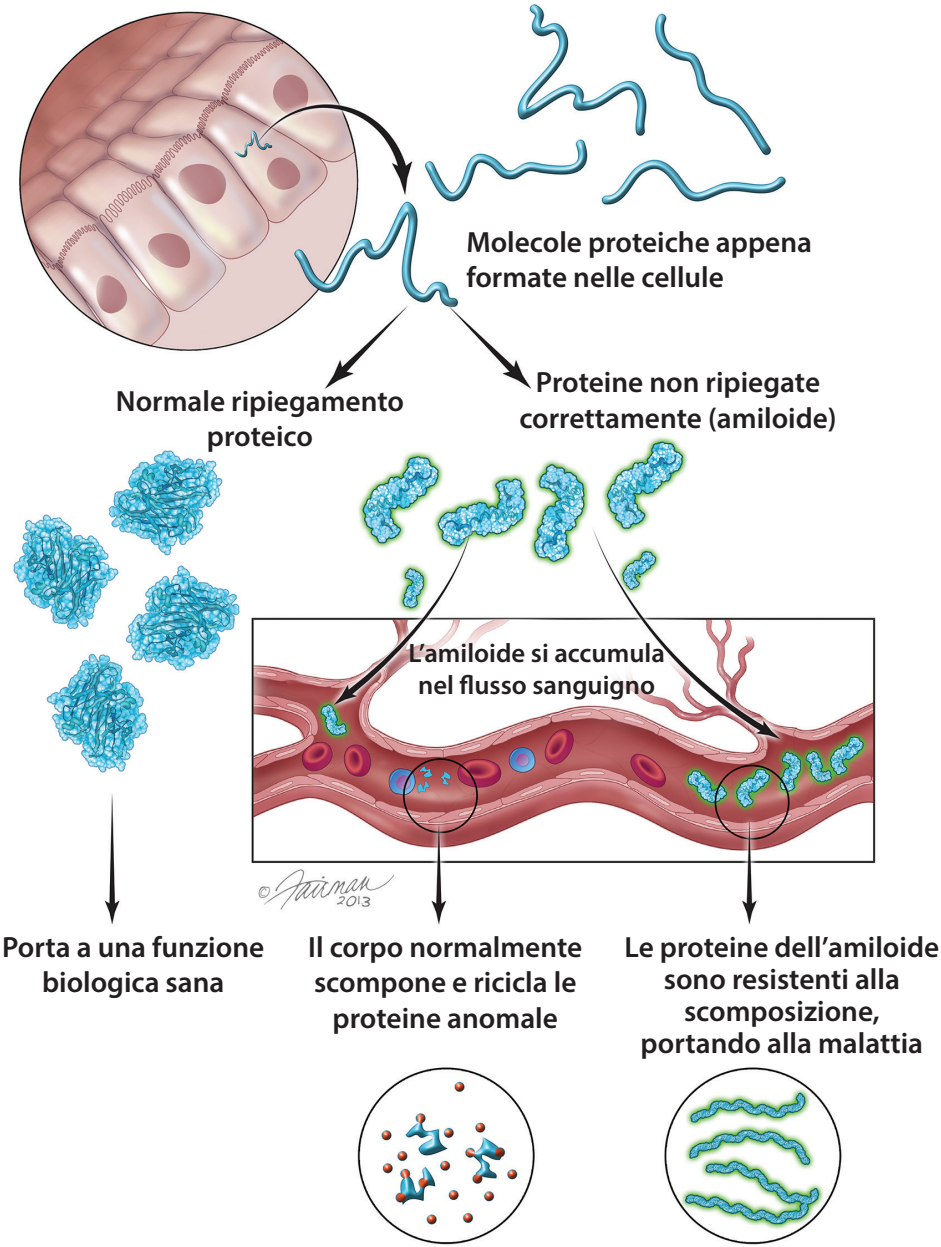


L'amiloide è una sostanza generata dal ripiegamento errato delle proteine. L'amiloide si lega formando fibre rigide e lineari (fibrille) che si depositano nei tessuti e negli organi.

In generale, l'amiloidosi (pronunciata 'am-i-loi-do-si') è una classe di un elenco crescente di disturbi da mal ripiegamento delle proteine. Benché esistano numerosi tipi di amiloidosi, in tutti i casi le proteine mal ripiegate, dettono amiloidi, assumono una forma particolare che ne rende difficile la scomposizione da parte del corpo Il nome "amiloide" deriva dal latino "simile all'amido" perché si riteneva che fosse composto da molecole di zucchero complesse. In seguito si è dimostrato che era costituito da proteine mal ripiegate. Per questo ripiegamento errato, le proteine amiloidi si legano tra loro per formare fibre lineari e rigide (o fibrille) che si accumulano negli organi e nei tessuti del corpo. A seconda del punto in cui l'amiloide si accumula, ad esempio nei reni, nel cuore e nei nervi, si manifestano sintomi differenti e malattie potenzialmente letali.

Anche se l'amiloidosi era nota già dal XIX° secolo, la conoscenza effettiva di questa malattia è maturata solo negli ultimi decenni. Attualmente, sono state identificate più di 35 diverse proteine, che quando mal ripiegate, sono associate all'amiloidosi. Le 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.

Sebbene storicamente fosse ritenuta una malattia rara, ricerche recenti suggeriscono che alcuni tipi sono più comuni di quanto ritenuto in precedenza. Ad esempio, l'incidenza dell'amiloidosi AL è di circa 50.000 persone all'anno in tutto il mondo. Tra queste solo nel Nord America a 3000 viene diagnostica la malattia. 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. L'amiloidosi ATTR, che ha forme ereditarie e correlate all'età, è più comune dell'AL, rappresentando fino al 10-15% dei casi di insufficienza cardiaca congestizia negli anziani.



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

Tuttavia, molto spesso la diagnosi è difficile e tardiva. Essendo percepita come una malattia molto rara, è possibile che gli studenti di medicina e i medici non si aspettino di osservare casi di amiloidosi nello svolgimento della loro professione. Inoltre, poiché i sintomi non specifici (come la sensazione di stanchezza o il respiro affannoso) potrebbero essere confusi con problemi più comuni a carico dei polmoni o con una malattia cardiovascolare, è molto probabile che la prevalenza effettiva dell'amiloidosi sia maggiore di quanto sia attualmente noto. È fondamentale che medici e patologi ipotizzino una diagnosi di amiloidosi nei/nelle pazienti con sintomi che possono suggerirne la presenza (discussi nel paragrafo 4). Data la colorazione unica e le proprietà chimiche delle proteine amiloidi, verificare la presenza della malattia è semplice.
In primo luogo, è essenziale una diagnosi accurata per consentire ai/alle pazienti di beneficiare dei nuovi trattamenti (discussi nella sezione 5).

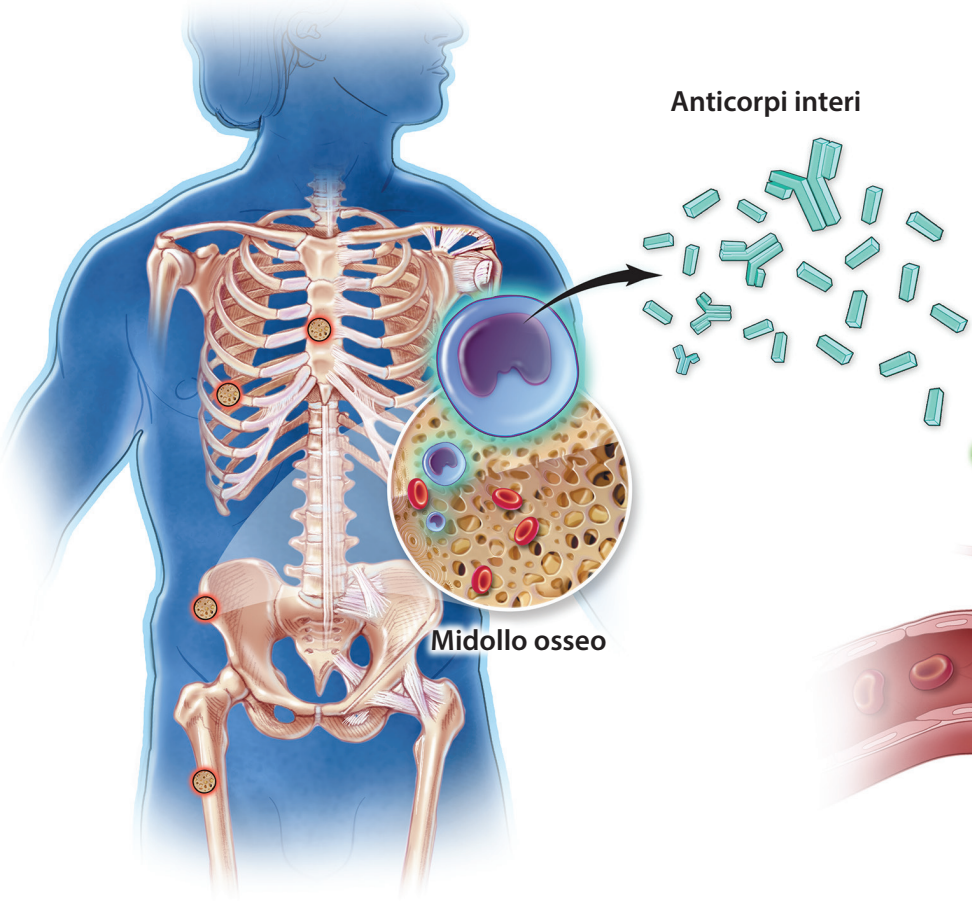
3. TIPI DI AMILOIDOSI

Il nostro corpo contiene diverse proteine che potrebbero mal ripiegarsi, provocando l'amiloidosi. La tendenza alla formazione di proteine anomale può essere ereditata dai genitori o addirittura può dipendere da mutazioni spontanee del DNA. In alcuni casi, l'amiloidosi deriva da malattie infiammatorie o infettive croniche o (raramente) da una dialisi renale di lunga durata. Una parte significativa dei casi è causata da una malattia del midollo osseo che presenta similitudini con un tipo di tumore del sangue chiamato mieloma multiplo.

Accumulandosi nel nostro flusso sanguigno, le proteine amiloidi finiscono per depositarsi negli organi e nei tessuti come fibrille amiloidi. Questi depositi possono compromettere più sistemi d'organo o essere limitati (localizzati) a un'area del corpo. L'amiloide si deposita comunemente nei reni, cuore e nervi. Possono essere interessati anche fegato, milza, tratto gastrointestinale, cute e vie aeree. Benché le proteine precursore che provocano l'amiloidosi presentino forme e dimensioni differenti, quando formano i depositi di amiloide condividono la stessa struttura mal ripiegata. I diversi tipi di amiloidosi possono essere classificati in base alla proteina precursore coinvolta. Come mostrato nella Tabella 1 (pagina di fronte), si utilizza un comodo sistema di nomenclatura in base al quale il prefisso "A", che si riferisce all'amiloide, è seguito da un'abbreviazione della proteina che causa la malattia. Ad esempio, AL indica l'amiloide derivato dagli anticorpi della catena leggera, AA indica la proteina siero amiloide A circolante, e ATTR indica l'amiloide derivato dalla transtiretina. Di seguito è riportata una breve descrizione dell'amiloidosi

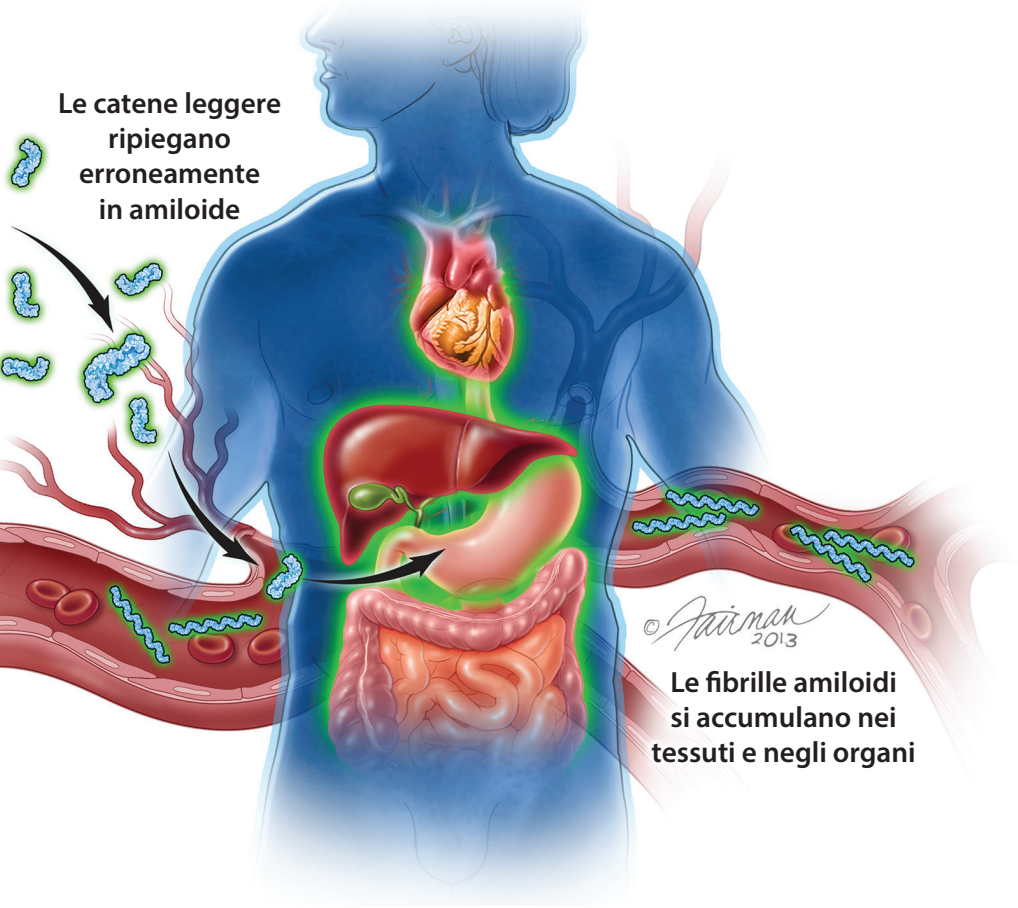
TIPO	FONTE DI AMILOIDE (Proteina precursore)	SINDROME
AL, AH, AH	**Plasmacellule nel midollo osseo** (immunoglobuline a catena leggera o pesante, o entrambe)	Forma primaria di amiloidosi, simile al mieloma multiplo, che colpisce reni, cuore, fegato, tratto gastrointestinale e nervi.
AA	**Proteina infiammatoria circolante** (siero amiloide A)	Secondaria a malattie infiammatorie e infettive croniche, che colpisce reni e fegato.
ALECT2	**Globuli bianchi** (fattore chemiotattico leucocitario 2)	Particolarmente comune in alcuni gruppi etnici, a carico dei reni e del fegato.
Aβ2M	**Proteina sierica circolante** (beta 2-microglobulina)	Correlata alla dialisi, colpisce le articolazioni e i tendini.
ATTR	**Proteina mutante e wild-type prodotta nel fegato** (transtiretina)	Ereditaria con oltre 130 mutazioni, colpisce il sistema nervoso, il cuore e i reni. La mutazione Val122Ile è comune negli/nelle americani/e di colore e provoca malattie cardiache. Una forma non ereditaria (detta wild-type) causa cardiopatia negli/nelle anziani/e.
AFib	**Proteina mutante prodotta nel fegato** (Catena α del fibrinogeno A)	Ereditaria, colpisce i reni.
AApoAI	**Proteine sieriche circolanti** (Apolipoproteina AI)	Ereditaria, colpisce fegato, cuore, reni e nervi.
ALs	**Proteina sierica circolante** (Lisozima)	Ereditaria, colpisce il tratto gastrointestinale e dei reni.
Ael	**Proteina sierica circolante** (Gelsolina)	Ereditaria, colpisce occhi, pelle, nervi e reni.
Localizzata	**Plasmacellule nei tessuti locali** (catene leggere delle immunoglobuline)	Si manifesta soprattutto a livello di vescica, cute e vie aeree.

Tabella 1: Esempi di amiloidosi. La nomenclatura combina "A" che sta per amiloidosi e l'abbreviazione della proteina alla base della patologia.



Nell'amiloidosi AL, le plasmacellule del midollo osseo producono troppi anticorpi a "catena leggera libera". Queste proteine si ripiegano in modo errato in amiloide, si accumulano nel sangue e si depositano nei sistemi di molti organi.

AL, dell'amiloidosi AA, di varie forme di amiloidosi ereditaria, dell'amiloidosi ATTR wild-type, dell'amiloidosi ALECT2, nonché dell'amiloidosi correlata alla dialisi e dell'amiloidosi localizzata.



Amiloidosi AL

L'amiloidosi AL (o primaria) era storicamente ritenuta la forma più comune della malattia; tuttavia, l'ATTR wild-type è di recente diventato il tipo diagnosticato più frequentemente,

specialmente nei/nelle pazienti adulti più anziani. L'amiloidosi AL inizia nel midollo osseo, il tessuto molle che occupa le cavità delle ossa dove si formano i globuli rossi e i globuli bianchi. Una tipologia di globuli bianchi, detta plasmacellule, produce anticorpi che ci proteggono dalle infezioni. Queste proteine anticorpi (immunoglobuline) sono proteine composte da molecole a catena leggera e pesante. Di solito, le plasmacellule producono anticorpi interi e il corpo scompone tali proteine e le ricicla dopo breve tempo. In presenza di AL, tuttavia, esiste una produzione eccessiva di catene leggere mal ripiegate e non assemblate. Queste "catene leggere libere" (e, in rari casi, catene pesanti non ripiegate correttamente) non possono essere scomposte in modo efficace. Si legano tra loro per formare fibrille amiloidi che si accumulano nello spazio extracellulare di organi e tessuti. In questo modo, la normale funzionalità corporea è compromessa. Generalmente, i problemi si manifestano in uno o più organi: reni, cuore, fegato, milza, nervi, intestino, pelle, lingua tessuti molli o 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 proteina siero amiloide A nel sangue è una risposta naturale a infezioni e infiammazioni. In generale, se un/una paziente manifesta un'infezione o una malattia infettiva o infiammatoria per sei mesi o più, rischia di sviluppare l'AA. Esempi di malattie infiammatorie croniche che possono dare origine all'amiloidosi AA includono malattia reumatica (come l'artrite reumatoide giovanile e adulta), malattia infiammatoria intestinale, tubercolosi, osteomielite cronica, lupus e sindromi da febbre ereditaria come la febbre mediterranea familiare (FMF). Con il trattamento della malattia infiammatoria sottostante, questa forma di amiloidosi viene riscontrata meno comunemente. Il

deposito di amiloide solitamente parte dai reni, ma interessa spesso anche il fegato, la milza, i linfonodi il cuore e l'intestino.

Amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv o hATTR)

L'amiloidosi ereditaria, come indica il nome, deriva da una variazione (mutazione o variante) del gene che codifica la proteina interessata. Le mutazioni vengono solitamente ereditate dai genitori. Raramente, nel DNA di una persona si manifesta una nuova mutazione non ereditata da un genitore, che può poi essere trasmessa alle generazioni future. La forma più comune di amiloidosi ereditaria è dovuta a mutazioni nel gene che codifica la proteina transtiretina (TTR) principalmente prodotta nel fegato. Questo tipo è spesso indicato come ATTRv o "ATTR ereditaria", ma è stato scritto anche come hATTR o ATTRm. 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 130 mutazioni note di TTR che possono rendere instabile la proteina e farla ripiegare in modo errato in amiloide. Vengono colpiti organi differenti, soprattutto il sistema nervoso e il cuore, e i sintomi si manifestano in età medio-avanzata. Se vengono colpiti principalmente i nervi, la malattia è nota come amiloide ereditaria o variante con polineuropatia (ATTRv-PN); se viene colpito principalmente il cuore, è nota come amiloide ereditaria o variante con cardiomiopatia (ATTRv-CM).

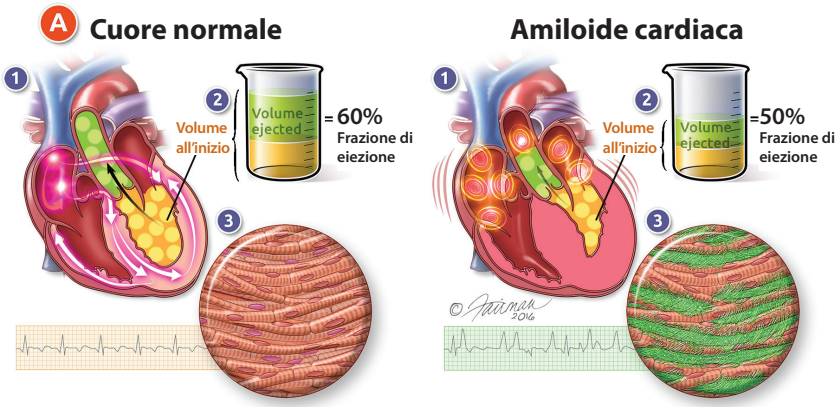
La mutazione più studiata della TTR in tutto il mondo è detta Val30Met, che causa danni ai nervi e talvolta problemi al cuore. Un'altra mutazione comune negli Stati Uniti è la Thr60Ala, che provoca l'ispessimento del muscolo cardiaco e delle lesioni nervose e si manifesta comunemente negli individui di discendenza irlandese. Mentre l'amiloidosi da transtiretina

(ATTR) si manifesta nelle famiglie di quasi tutte le etnie, c'è una variante della TTR, la Val122Ile, che sembra essere comune nella popolazione afro-americana. Si stima che il 3-4% degli/delle americani/e neri/e neri sia portatore di questa variante del gene TTR, pari ad oltre 1,35 milioni di individui che presentano la variante solo negli Stati Uniti. Per questo motivo, l'ATTRv rappresenta una grande percentuale dei casi totali di amiloidosi che si verificano negli/nelle afroamericani/e (il 25% di tutti i casi di amiloidosi in questa popolazione). È importante che i medici la considerino una possibile causa di insufficienza cardiaca congestizia negli americani di colore.

Amiloidosi da transtiretina wild-type (ATTRwt)

L'amiloidosi da transtiretina wild-type (ATTRwt, precedentemente definita sistemica senile o correlata all'età) è più frequentemente una malattia a insorgenza tardiva acquisita, non ereditaria. In altre parole, in questa forma di ATTR non vi è alcuna mutazione nel gene TTR I depositi di amiloide si accumulano nel corpo dalle proteine di transtiretina (wild-type). I depositi di amiloide ATTRwt si accumulano principalmente nel cuore degli anziani. I/Le pazienti colpiti di solito manifestano sintomi cardiaci lentamente progressivi. Che sia ereditaria o wild-type, si pensa che l'amiloidosi da TTR sia più comune dell'amiloidosi AL, anche se spesso non viene diagnosticata. Ad esempio, i depositi cardiaci di ATTR si riscontrano anche bel 20-25% di tutte le persone di età superiore ai 75 anni. In alcuni casi l'accumulo è sufficientemente significativo da provocare insufficienza cardiaca congestizia, anche se la funzione della pompa cardiaca può apparire conservato in studi diagnostici come, ad esempio, un ecocardiogramma (ecografia cardiaca). Nonostante il precedente utilizzo della parola "senile" per

descrivere questo gruppo di sottotipi di amiloidosi, la malattia non ha alcuna relazione con la senilità o la demenza.



L'ATTR spesso causa insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF).

Amiloidosi ALECT2

Una delle aggiunte più recenti all'elenco di proteine amiloidi è ALECT2, derivata dalla proteina creata dai globuli bianchi (leucociti). Questa malattia si osserva più spesso nelle popolazioni native americane, messicane e negli/nelle aborigeni/e australiani/e australiani. È stata rilevata anche in India e Medio Oriente. Sebbene vi siano ricerche in corso sul motivo per cui ALECT2 si ripiega in modo errato e forma depositi di amiloide nelle persone colpite, non vi è alcuna prova chiara che ALECT2 sia la conseguenza di mutazioni genetiche. Come per i tipi di amiloidosi sistemica associati all'età, nell'ATTRwt e nei tipi elencati nella sezione sottostante ("Altri tipi di amiloidosi"), i depositi di amiloide sono formati da proteine non mutate (wild-type). Questa forma della malattia

può essere diagnosticata erroneamente o sottodiagnosticata. 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 ad AL (86%), AA (7%) e ATTR (1,4%).

Amiloidosi Aβ_2M

L'amiloidosi Aβ_2M (o correlata alla dialisi) può manifestarsi in pazienti affetti/e da insufficienza renale, in dialisi da molti anni. Una proteina sierica circolante, la beta-2 microglobulina (β_2M), si accumula nel sangue perché non è in grado di passare attraverso il filtro di dialisi. Potrebbe trattarsi di un problema minore con i moderni filtri per dialisi e l'incidenza di questa forma di amiloidosi sembra diminuire di conseguenza. In questa forma di amiloidosi, le fibrille costituite da β_2M si accumulano nei tessuti, in particolare nelle articolazioni e nei tendini. Questo causa dolore, rigidità e liquidi nelle articolazioni, oltre che sindrome del tunnel carpale.

Altri tipi di amiloidosi

Oltre alle molte diverse mutazioni TTR ereditarie osservate nell'ATTRv, esistono altre mutazioni genetiche di diverse proteine che portano all'amiloidosi. Anche se molto rare, alcune includono: AFib (da catena alfa del fibrinogeno A, da non confondere con la comune fibrillazione atriale del problema cardiaco, che è anche comunemente indicata come "A-Fib"); AApoAI (da apolipoproteina AI); ALys (da lisozima) e AGel (da gelsolina). Inoltre, mentre l'ATTRwt è la forma di amiloidosi correlata all'età più comune, altri esempi di questo tipo di amiloidosi includono: APro (da prolattina), ACal (da

calcitonina), AIAPP (da amilina); e AANF (da fattore natriuretico atriale). In ciascuno di questi casi l'amiloidosi è causata da un errato ripiegamento delle proteine wild-type non mutate (proprio come nell'ATTRwt).

Amiloidosi localizzata

Anche se le principali forme di amiloidosi sistemica sono state descritte in precedenza, è importante tenere presente che i depositi di amiloide possono manifestarsi occasionalmente in aree isolate senza la presenza di una malattia sistemica. Questi depositi localizzati, di aspetto simile ai tumori, si manifestano più frequentemente nella vescica e nelle vie aeree (ad es. trachea e polmoni). Sono stati diagnosticati anche depositi dentro e intorno all'occhio, nel tratto gastrointestinale, nella pelle e nel seno. Più comunemente, i depositi di amiloide localizzati sono costituiti da proteine della catena leggera delle immunoglobuline (come nell'amiloidosi AL). Tuttavia, nell'amiloidosi localizzata, le plasmacellule anomale che producono catene leggere di amiloide si trovano nei tessuti interessati, non nel midollo osseo.

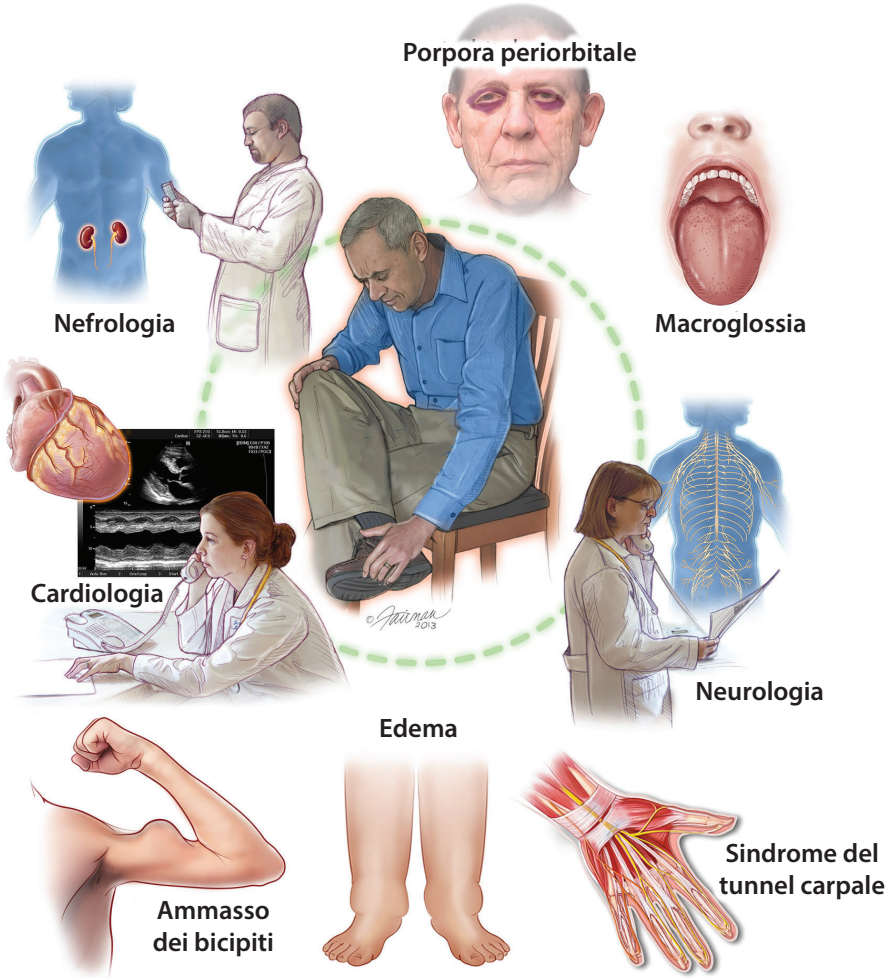
Altri tipi non sistemici di amiloidosi sono associati alle proteine degli ormoni, all'invecchiamento, o ad aree specifiche del corpo. Un caso particolare di amiloidosi localizzata è l'angiopatia amiloide cerebrale (Cerebral amyloid angiopathy, CAA). Nonostante la causa sia ancora sconosciuta, in alcuni individui la CAA potrebbe essere ereditaria. La proteina amiloide si deposita nelle pareti delle arterie cerebrali, aumentando il rischio di ictus, demenza ed emorragia. Sebbene questa malattia neurologica sia principalmente osservata nei/nelle pazienti più anziani/e più anziani, non è correlata al morbo di Alzheimer.

4. DIAGNOSI

Per alcuni aspetti, l'amiloidosi è spesso difficile da riconoscere. I sintomi sono vaghi e aspecifici e spesso sono simili a quelli di altre patologie comuni. Ad esempio, il respiro affannoso può essere un indicatore di cardiopatia associata a problemi medici molto più comuni come ipertensione, insufficienza cardiaca o malattia polmonare. Un altro esempio è rappresentato dalla presenza di proteine nelle urine ("proteinuria"), che può verificarsi nelle lesioni renali correlate all'amiloide. Poiché anche malattie molto più comuni, come il diabete, possono causare l'accumulo di proteine nelle urine, gli operatori sanitari in genere non pensano subito all'amiloidosi.

L'amiloidosi compare generalmente in soggetti di mezza età e oltre, ma può anche manifestarsi tra i 30 e i 40 anni, o addirittura prima. A seconda della parte del corpo colpita, i depositi di amiloide possono causare perdita di peso, affaticamento, respiro affannoso, capogiri 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 rapida sensazione di sazietà dopo mangiato. Nei/nelle pazienti affetti/e da amiloidosi AL e ATTR spesso si osserva la sindrome del tunnel carpale, così come anche la stenosi spinale lombare può essere frequente nei/nelle pazienti affetti/e da ATTR. Inoltre, se un/una 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.

Anche se una serie di sintomi rivelatori persiste e peggiora, molti medici non considerano (o non ricordano) una malattia



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

insidiosa e non comune come l'amiloidosi. Non è insolito che un soggetto colpito consulti diversi medici per molti mesi o persino per anni prima che venga sottoposto a una biopsia (prelievo di campione di tessuto). Alcuni/e pazienti sviluppano insufficienza d'organo prima di ottenere una diagnosi corretta. Quando viene eseguita una biopsia, è estremamente importante che il patologo sia informato della diagnosi sospetta per assicurare un'analisi appropriata del campione (vedere la sezione successiva). Senza le informazioni cliniche, il patologo può prendere in considerazione solo diagnosi più comuni e ignorare l'amiloidosi.

Nonostante l'amiloidosi possa colpire un solo organo, spesso causa problemi sistemici (ossia interessa più organi). Gli organi coinvolti più di frequente dall'amiloidosi AL sono reni (circa il 70% dei/delle pazienti), cuore (60%), sistema nervoso (30%) e tratto gastrointestinale (10%) Di conseguenza la combinazione di patologie senza causa apparente a reni, cuore, nervi, tratto gastrointestinale e/o fegato, dovrebbe indurre i medici ad eseguire l'analisi per l'amiloidosi.

I quattro contesti clinici più comuni in cui deve essere presa in considerazione l'amiloidosi sono:

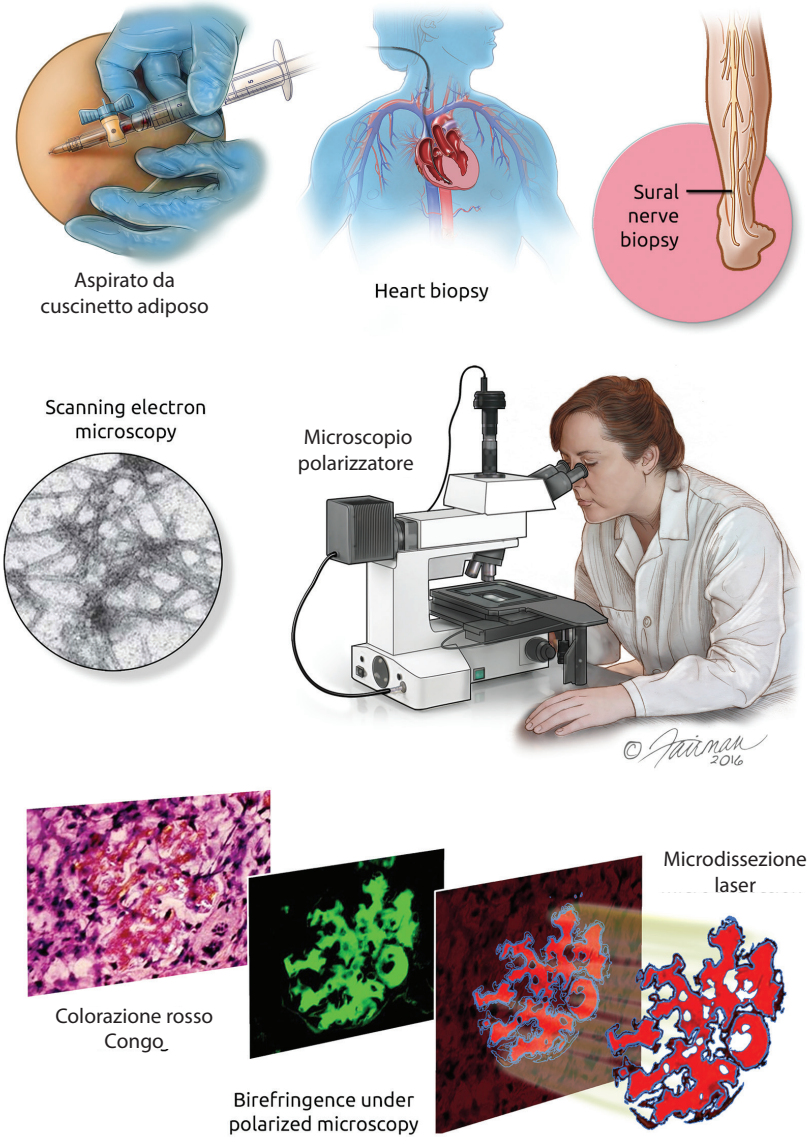
1. *Perdita di grandi quantità di proteine nelle urine (proteinuria; chiamata anche sindrome nefrosica): si pensa ad un coinvolgimento renale.*
2. *Cuore rigido o ingrossato (cardiomiopatia restrittiva), come osservato con l'ecocardiogramma; bassa tensione osservata nell'ecocardiogramma (EKG o ECG); frequenza cardiaca irregolare (aritmia) resistente ai normali trattamenti, spesso associata a pressione sanguigna normale o bassa oppure insufficienza cardiaca inspiegabile. Questi risultati suggeriscono un coinvolgimento cardiaco.*
3. *Fegato ingrossato (epatomegalia) senza consumo di alcool o altra spiegazione, spesso con test epatici anomali, che*

comprendono fosfatasi alcalina alta. Questa condizione suggerisce un coinvolgimento epatico.

4. *intorpidimento, formicolio o dolore alle dita o agli alluci (neuropatia periferica), sindrome del tunnel carpale (in particolare quando interessa entrambe le mani), o attacchi alterni di stipsi e diarrea con o senza la sensazione di capogiri dovuti al calo della pressione sanguigna quando ci si alza (neuropatia autonomica). Questi sintomi potrebbero suggerire un coinvolgimento dei nervi.*

Test per l'amiloidosi

Una volta che si sospetta l'amiloidosi, talvolta è possibile effettuare una semplice procedura di routine per identificarla. Una diagnosi precoce e una valutazione accurata sono essenziali affinché i/le pazienti possano trarre beneficio dalle molteplici terapie ora disponibili (trattate nella prossima sezione). Gli esami del sangue e delle urine potrebbero rivelare indizi per la diagnosi, ma il metodo migliore per rilevare i depositi di amiloide è l'uso della colorazione rosso Congo su un campione di tessuto. Mentre le biopsie possono essere prelevate dalle gengive, dai nervi, dal rene, dal fegato, dalla lingua, dal cuore, dal retto o da altri organi, il modo più semplice per ottenere un campione di tessuto è aspirare il grasso dall'addome. In questa procedura minimamente invasiva, la pelle dell'addome viene anestetizzata localmente e viene poi usato un ago per effettuare una mini liposuzione di grasso da sotto la pelle. Il campione ottenuto è di solito delle dimensioni di un cecio o di una gomma da matita.
Per via della comune struttura mal ripiegata dell'amiloide, assumerà una colorazione rosa quando a contatto con il rosso Congo dopo osservazione con un microscopio standard e un caratteristico aspetto verde mela dopo osservazione con un microscopio polarizzatore. Questa tecnica distintiva permette di diagnosticare l'amiloidosi nel 70-80% dei/delle pazienti



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

affetti/e da amiloidosi AL, ma solo nel 15-20% circa dei/delle pazienti affetti/e da amiloidosi ATTR. Un aspirato di grasso con risultato negativo non esclude l'amiloidosi.

In caso di amiloidosi AL, un aspirato di grasso e una biopsia del midollo osseo sono due degli esami iniziali eseguiti. Se il grasso aspirato e la biopsia di midollo osseo sono negativi per l'amiloidosi, ma permane un forte sospetto della malattia, è indicato procedere ad una biopsia dell'organo coinvolto (ad es. cuore, reni o fegato). Se nel tessuto bioptico è presente amiloide, l'uso del rosso Congo darà una diagnosi definitiva in quasi il 100% dei casi. È importante che il patologo che lavora sulla biopsia abbia esperienza con la colorazione rosso Congo, in quanto la colorazione eccessiva del campione di tessuto può dare risultati non veritieri. Osservando il tessuto con un microscopio elettronico sarà possibile vedere la classica struttura delle fibrille amiloidi e risulterà utile per confermarne la presenza.

Tipizzazione dell'amiloidosi

Provare che l'amiloide è presente in un organo è solo l'inizio del processo, in quanto, per poter pianificare un trattamento appropriato e specifico, sarà poi necessario determinare quale tipo di amiloide stia causando la malattia, In tutti i casi, l'identificazione del tipo di amiloide deve fondarsi sulla valutazione dei depositi di proteine anomale nei tessuti interessati. Si raccomanda di eseguire questo test aggiuntivo sul campione di tessuto presso un centro specializzato per l'amiloidosi (vedere Sezione 6) con strumenti diagnostici avanzati a loro disposizione. È inoltre necessario prendere in considerazione il consulto con esperti di tale centro se, dopo ampi esami locali, una diagnosi di amiloidosi rimane sospetta, ma non ancora confermata.

Un semplice esame del sangue per misurare i livelli di catene leggere libere sieriche kappa e lambda, se combinato con misure delle proteine monoclonali nel siero e nelle urine (elettroforesi sierica e urinaria con immunofissazione) mostrerà livelli sproporzionatamente elevati di un tipo o dell'altro in circa il 98% dei/delle pazienti affetti/e da amiloidosi AL. Questo esame è spesso uno dei primi a essere eseguito. Una biopsia del midollo osseo, come già precisato, spesso rivela depositi di amiloide e, in quasi tutti i casi, le plasmacellule anomale (clonali) che producono le catene leggere che formano le amiloide difettose. Queste cellule vengono identificate mediante speciali tecniche di colorazione (immunoistochimica) o di separazione cellulare (citometria a flusso).

Se questi test risultano negativi, si dovrebbero valutare altre forme della malattia, inclusi i tipi ATTR. È possibile effettuare test molecolari e genetici su campioni di sangue per valutare se il/la paziente abbia qualche tipo di amiloide ereditaria (ad es. TTR, fibrinogeno, lisozima, apolipoproteine AI e AII e gelsolina). Se una di queste mutazioni è presente, i figli hanno una probabilità del 50% di ereditarla. Va sottolineato che la presenza di una mutazione genetica non dà la certezza che una persona svilupperà l'amiloidosi. Inoltre, è possibile, sebbene raro, sviluppare tipi di amiloidosi non ereditaria (come AL o AA) anche quando si è portatori di una mutazione o variante genetica associata all'amiloidosi ereditaria, o persino sviluppare due tipi di amiloidosi contemporaneamente. Il complicato lavoro investigativo necessario per risolvere questi tipi di casi spesso richiede l'esperienza clinica e test diagnostici avanzati disponibili solo presso i principali centri di cura dell'amiloidosi.

È comprensibile che alcune persone siano riluttanti a sottoporsi ai test per una malattia genetica. Negli Stati Uniti,

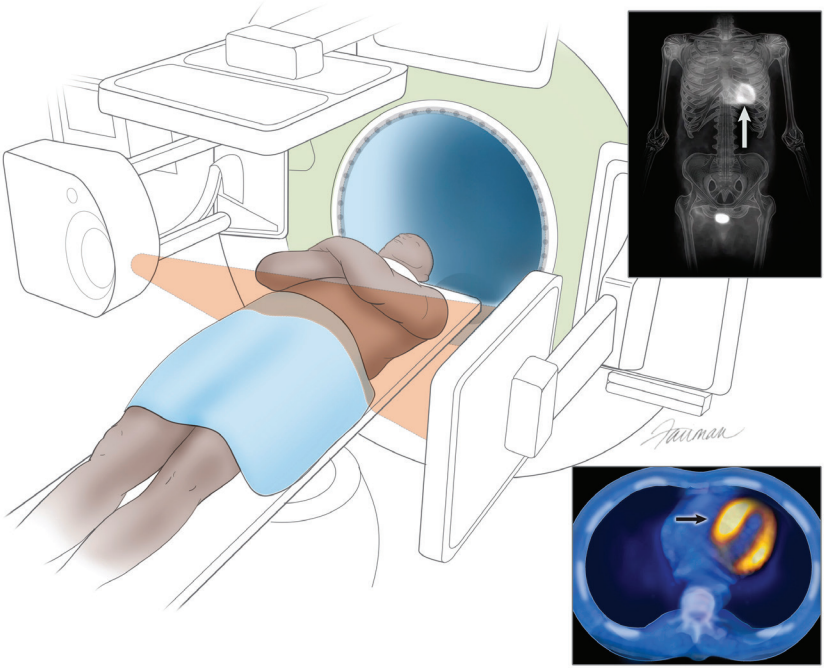
il Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) prevede che il/la paziente con predisposizione ereditaria a malattie come l'amiloidosi non venga discriminato/a per quanto riguarda impiego o l'assicurazione sanitaria. I/Le pazienti sono incoraggiati/e a recarsi da un consulente genetico autorizzato prima di eseguire i test.

È importante sottolineare che talvolta l'altra anamnesi medica di un/una paziente precisa indizi sul più probabile tipo di amiloidosi. Per i/le pazienti affetti/e da malattie infiammatorie o infettive croniche o sottoposti a dialisi renale a lungo termine, la considerazione primaria sarebbe l'amiloidosi AA o Aβ2M, rispettivamente. Gli ictus ricorrenti o la demenza progressiva con evidenza di piccoli sanguinamenti cerebrali ricorrenti alla RM suggeriscono una CAA. In un soggetto di età superiore ai 50 anni, con insufficienza cardiaca congestizia, aumento dello spessore della parete all'ecocardiogramma in assenza di ipertensione, in via primaria si dovrebbe pensare all'amiloidosi ATTR wild-type (ATTRwt).

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 di un organismo o ambiente. A differenza delle tecniche immunochimiche standard, che in molti casi non riescono a diagnosticare con precisione la proteina precursore responsabile dei depositi di amiloide, la proteomica può identificare la proteina specifica nei depositi di amiloide con o senza mutazioni genetiche. La microdissezione laser seguita da spettrometria di massa (Laser Microdissection followed by Mass Spectrometry, LMD-MS) è la tecnica principale nella tipizzazione dell'amiloidosi. Per effettuare il test, vengono dissezionati dei campioni positivi in rosso Congo che vengono disgregati nei componenti più piccoli di molecole proteiche (chiamati peptidi). I peptidi vengono analizzati

tramite un processo chiamato "cromatografia liquida a elettrospray/spettrometria di massa tandem" anche chiamata in forma abbreviata spettometria di massa o LMD-MS. Alcuni studi hanno mostrato che l'LMD-MS è in grado di identificare le più note proteine amiloidi con una precisione virtualmente del 100%, oltre a poterne caratterizzare di nuove. Alcune forme di amiloidosi storicamente sottodiagnosticate, come la Val122Ile, la variante TTR che causa l'amiloidosi cardiaca negli americani neri e la proteina ALECT2 wild-type che causa la malattia renale nei/nelle pazienti di origine messicana, vengono facilmente identificate utilizzando l'LMD-MS.

Esiste una circostanza in cui l'amiloidosi cardiaca può essere diagnosticata senza una biopsia. Se si sospettasse amiloidosi cardiaca ATTR, è possibile effettuare una diagnosi utilizzando una scansione di medicina nucleare, PYP Tc-99m (scansione pirofosfato) negli Stati Uniti, DPD/HMDP in Europa. In caso di captazione anomala del tracciante nel cuore unita a risultati ecocardiografici o a RM cardiaca tipici, e se gli esami del sangue e delle urine allo screening per l'AL sono negativi, la diagnosi di ATTR può essere confermata. È necessario osservare che altri tipi di amiloidosi, come l'AL o l'apolipoproteina, possono occasionalmente portare a una scansione nucleare positiva, così come altri problemi tecnici, come il pool di sangue. La diagnosi di amiloidosi basata solo sull'imaging cardiaco richiede notevole esperienza e deve coinvolgere cardiologi e/o specialisti di medicina nucleare esperti nella valutazione dell'amiloidosi.



Dopo aver escluso l'amiloidosi AL mediante il test delle catene leggere libere nel siero e l'elettroforesi e l'immunofissazione delle proteine sieriche/urinarie, può essere utilizzata una scintigrafia ossea con tecnezio-99 m-pirofosfato (scansione PYP) come strumento non invasivo per diagnosticare l'amiloidosi ATTR.

In sintesi, la diagnosi di un tipo specifico di amiloidosi richiede la valutazione di fattori clinici quali età, etnia, anamnesi familiare, anamnesi medica personale, oltre a test diagnostici avanzati.

5. TRATTAMENTI

Alcuni medici davano per scontato che non si potesse fare nulla per i/le pazienti affetti/e da amiloidosi. Ma non è vero, soprattutto perché le agenzie regolatorie hanno approvato trattamenti efficaci in molti Paesi.

È importante porre una diagnosi conclusiva e accurata della malattia il prima possibile, lavorando con un team di medici, tra cui ematologi, cardiologi, nefrologi e neurologi per citarne alcuni. La scelta della terapia ottimale dipende dalla conoscenza del tipo di amiloidosi e degli organi interessati, e deve inoltre tenere conto di fattori quali la condizione del/della paziente, la sua età e le sue preferenze personali. 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 deve essere considerato un processo in due parti:

(1) Gestione dei sintomi per favorire il benessere del paziente miglioramento della qualità della vita e della funzionalità e =prolungamento della sopravvivenza.

(2) Riduzione o stabilizzazione della proteina amiloide per prevenire la prosecuzione della formazione di depositi di amiloide.

In molti casi, rimuovendo la fonte della proteina anomala, con il tempo i depositi di amiloide esistenti possono essere riassorbiti e la funzionalità dell'organo può essere ripristinata.

Sono tre gli approcci generali disponibili per interrompere la formazione e il deposito di proteine amiloidi, che variano a seconda del tipo di amiloidosi. La strategia più comune consiste nel bloccare la produzione della proteina precursore che provoca la 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, nelle sperimentazioni cliniche come in questo documento, consiste nel bersagliare direttamente i depositi di amiloide, attraverso strategie

immunitarie sperimentali o nel destabilizzare le fibrille amiloidi in modo che vengano disciolte più facilmente dall'organismo. Tutte le terapie hanno effetti collaterali e devono essere consultati esperti di amiloidosi per raccomandare le opzioni migliori.

Amiloidosi AL

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

La chemioterapia, in forma orale, sottocutanea o endovenosa, è parte fondamentale del trattamento dell'amiloidosi AL. L'obiettivo è ridurre il numero di plasmacellule, riducendo di conseguenza i livelli di proteine anticorpali anomale delle catene leggere prodotte da tali cellule. Per diversi anni, i farmaci chemioterapici melfalan (noto anche come Alkeran) o ciclofosfamide (Cytoxan) hanno rappresentato la scelta elettiva utilizzata, di solito in combinazione con desametasone, uno steroide che sinergizza con loro per uccidere le plasmacellule. Anche altri farmaci prescritti nel trattamento del mieloma multiplo (un tumore delle plasmacellule), come bortezomib (Velcade) lenalidomide (Revlimid), pomalidomide (Pomalyst) o ixazomib (Ninlaro) si sono dimostrati efficaci. Queste terapie sono spesso utilizzate anche in combinazione con melfalan, ciclofosfamide e/o desametasone. La chemioterapia può avere effetti collaterali, come nausea, vomito, perdita di capelli, infezioni e affaticamento estremo. Se gli effetti collaterali di un regime sono troppo forti, la/e dose/i o lo/gli schema/i del/dei farmaco/i possono essere modificati/e, oppure la terapia può essere completamente interrotta, e possono essere utilizzati nuovi farmaci.
In pazienti attentamente selezionati/e, una dose molto alta di chemioterapia (melfalan per via endovenosa) viene combinata con il trapianto di cellule staminali. Le cellule staminali si trovano nel midollo osseo e sono le cellule che si sviluppano in vari tipi di cellule del sangue normali, compresi i globuli rossi e i globuli

bianchi. Una volta distrutte le plasmacellule anomale utilizzando alte dosi di chemioterapia, il midollo osseo viene reintegrato con cellule staminali fresche, precedentemente raccolte dal corpo del paziente (questa procedura viene chiamata "trapianto autologo". L'altro tipo di trapianto di cellule staminali, un "trapianto allogenico", che utilizza le cellule di un donatore, non viene utilizzato per trattare l'amiloidosi AL). La chemioterapia seguita dal trapianto di cellule staminali consente spesso di ottenere una risposta eccellente, con miglioramento significativo o stabilizzazione della funzione organica. Tuttavia, non tutti/e i/le pazienti, però, tollerano questo regime aggressivo, specie quelli con problemi cardiaci in stato avanzato o disfunzione autonomica significativa.

Un altro tipo di farmaco somministrato per trattare l'amiloidosi AL è la terapia a base di anticorpi monoclonali. Queste proteine mirate possono essere utilizzate in un paio di modi differenti.

Innanzitutto, esistono anticorpi disponibili in commercio che agiscono sulle plasmacellule e le riducono in modo simile alla chemioterapia. Quello più ampiamente utilizzato e recentemente approvato dalla FDA è daratumumab (Darzalex-Faspro). Daratumumab ha come bersaglio la molecola CD38 presente sulle plasmacellule. Daratumumab è approvato per la somministrazione in combinazione con la chemioterapia, ma diversi studi hanno dimostrato che è efficace anche quando somministrato da solo. Altri anticorpi che agiscono sulle plasmacellule attualmente in fase di studio, da soli o in combinazione con la chemioterapia, sono isatuximab (Sarclisa) ed elotuzumab (Empliciti). Anticorpi più recenti che agiscono sulle plasmacellule in modi diversi sono in fase di sviluppo come terapia per il mieloma multiplo ed è probabile che alla fine saranno testati anche per l'amiloidosi AL.
Un modo diverso con cui gli anticorpi possono potenzialmente essere utilizzati per trattare l'amiloidosi AL è l'uso di questi farmaci per bersagliare direttamente i depositi di amiloide a catena leggera che si sono accumulati nell'organismo (piuttosto che le cellule che producono le catene leggere anomale, come fa daratumumab). Attualmente si tratta di un approccio sperimentale studiato nell'ambito

di sperimentazioni cliniche. Mirando ai depositi di amiloide in questa maniera, il sistema immunitario del paziente può potenzialmente identificarli, destabilizzali e rimuoverli in modo più efficace.

Amiloidosi AA

L'amiloidosi AA (o secondaria) è meno comune nei Paesi sviluppati ora che sono stati trovati i trattamenti per le molte malattie infiammatorie che possono scatenare questa patologia (ad es. artrite reumatoide, morbo di Crohn e febbre mediterranea familiare). Nell'amiloidosi AA il deposito di amiloide è generalmente molto graduale. Il tasso di sopravvivenza è spesso di oltre 10 anni, specie con il trattamento per la malattia renale. Talvolta, come nel caso di infezioni non trattate quali osteomielite o tubercolosi, i depositi i amiloide possono accumularsi più rapidamente. In ogni caso, il fine della terapia è trattare l'infezione o la malattia infiammatoria di base. Si rallenta o arresta così l'accumulo progressivo di amiloide riducendo la proteina precursore circolante, la siero amiloide A. Per i/le pazienti con insufficienza renale, la dialisi e il trapianto di rene sono possibili trattamenti. È importante sottolineare che, in caso di trapianto di rene, se la proteina anomala che ha causato la lesione renale originaria non viene trattata, l'amiloide può alla fine comparire nel rene donato. Questo vale per tutti i tipi di amiloidosi, non solo per l'amiloidosi AA.

ATTRv (amiloidosi ereditaria)

Nell'amiloidosi ATTRv vengono generalmente colpiti il cuore e il sistema nervoso. Senza intervento, a seconda della mutazione specifica, il tasso di sopravvivenza varia tra 5-15 anni dall'insorgenza dei sintomi della malattia.

Per molti anni, poiché la maggior parte della proteina transtiretina viene prodotta nel fegato, il trapianto di fegato che utilizza un fegato da cadavere o una sezione del fegato di un donatore vivo sano ha rappresentato il trattamento elettivo. I potenziali ostacoli al trapianto di fegato includono lo scarso stato di salute di molti/e pazienti con ATTRv e anche la mancanza di un donatore di fegato disponibile. Più di recente, con i trattamenti terapeutici approvati disponibili e i nuovi farmaci in fase di sviluppo, il trapianto di fegato non è più un trattamento comune negli Stati Uniti e in molti altri Paesi.

Questi trattamenti più recenti si concentrano su due metodi generali per prevenire la formazione di depositi di amiloide dalla proteina TTR non correttamente ripiegata. Una classe di farmaci agisce riducendo la quantità di TTR prodotta dal fegato (sintonizzatori genici) e l'altra agisce rendendo la TTR incapace di ripiegarsi male per formare fibrille amiloidi (stabilizzatori).

Le evidenze mostrano che riducendo le proteine anomale che potrebbero diventare amiloide, la funzionalità organica può migliorare. Due silenziatori genici attualmente approvati dalla FDA per il trattamento sono patisiran (Onpattro) e inotersen (Tegsedi). Quando questi farmaci si legano all'mRNA della TTR bersaglio che viene utilizzato come modello per produrre la proteina TTR, l'mRNA viene degradato dalla cellula e riciclato, impedendogli di essere utilizzato per la produzione della proteina TTR. Detto in modo semplice, "nessun mRNA di TTR = nessuna proteina TTR e nessuna proteina TTR = nessuna formazione di amiloide di TTR". Sebbene con questi farmaci l'obiettivo sia arrestare la progressione della malattia, alcuni/e pazienti hanno riferito anche un miglioramento dei sintomi.

Il primo stabilizzatore approvato dalla FDA per i/le pazienti con ATTR è tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel). Questo farmaco impedisce alla TTR mutante di ripiegarsi erroneamente in amiloide. Un altro stabilizzatore in uso è diflunisal (Dolobid; approvato dalla FDA per altre indicazioni, talvolta utilizzato fuori scheda per l'ATTR). Ci sono altri stabilizzatori nelle sperimentazioni cliniche e acoramidis e tolcapone sono due di questi. Questi farmaci orali sono piccole molecole che si legano alle proteine precursore e stabilizzano la loro struttura, in modo da non far formare fibrille amiloidi e non farle accumulare nel corpo.

Come per l'amiloidosi AL, sono in fase di studio vari trattamenti anticorpali che possono puntare direttamente ai depositi di amiloide che si sono accumulati nell'organismo. Attualmente si tratta di un approccio sperimentale studiato nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Mirando ai depositi di amiloide in questa maniera, il sistema

immunitario del/della paziente può potenzialmente identificarli, destabilizzali e rimuoverli in modo più efficace.

ATTRwt (amiloidosi wild-type)

(precedentemente "amiloidosi sistemica senile o correlata all'età")

Nell'amiloidosi da transtiretina wild-type (ATTRwt), lo stabilizzatore attualmente approvato, tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel), è considerato lo standard di cura. Anche i nuovi stabilizzatori e i farmaci per il silenziamento genico approvati per la forma ereditaria della malattia sono inclusi nelle sperimentazioni cliniche per l'ATTRwt. In alcuni dei casi più gravi, quando il/la paziente soddisfa criteri rigorosi, può essere preso in considerazione il trapianto di cuore.

Amiloidosi $A\beta_2M$

Nell'amiloidosi $A\beta_2M$ (o correlata alla dialisi), il trapianto di rene è considerato la migliore opzione terapeutica. 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 aeree, esistono diversi approcci che possono rallentare la progressione della malattia. Una volta esclusa una malattia sistemica, si possono prendere in considerazione l'asportazione chirurgica, la radioterapia e i trattamenti laser. In molti dei casi più benigni, in cui la qualità della vita non è un problema, può essere raccomandato il trattamento dei sintomi o nessun trattamento insieme a controlli frequenti. Come per tutte le forme di amiloidosi, i/le pazienti sono invitati a sottoporsi a check-up periodici per monitorare il proprio stato. Fortunatamente, la maggior parte dei/delle pazienti affetti/e da amiloidosi localizzata non sviluppa amiloidosi sistemica che richiede chemioterapia. Non ci sono trattamenti efficaci noti per la CAA, che colpisce il cervello. L'obiettivo è attenuare i sintomi. Può essere prevista la somministrazione di farmaci che contribuiscano a migliorare la memoria, come quelli usati per trattare la malattia di Alzheimer.

Le crisi, talvolta chiamate "amyloid spell", possono essere trattate con anticonvulsivanti, come la fenitoina (Dilantin) o la carbamazepina (Tegretol). È inoltre importante limitare l'uso di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento cerebrale, come aspirina o anticoagulanti. 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 se il paziente ne è capace. È però necessario riposare se si avverte stanchezza o sensazione di respiro affannoso. È sconsigliato affaticarsi più di quanto raccomandato dal proprio medico.

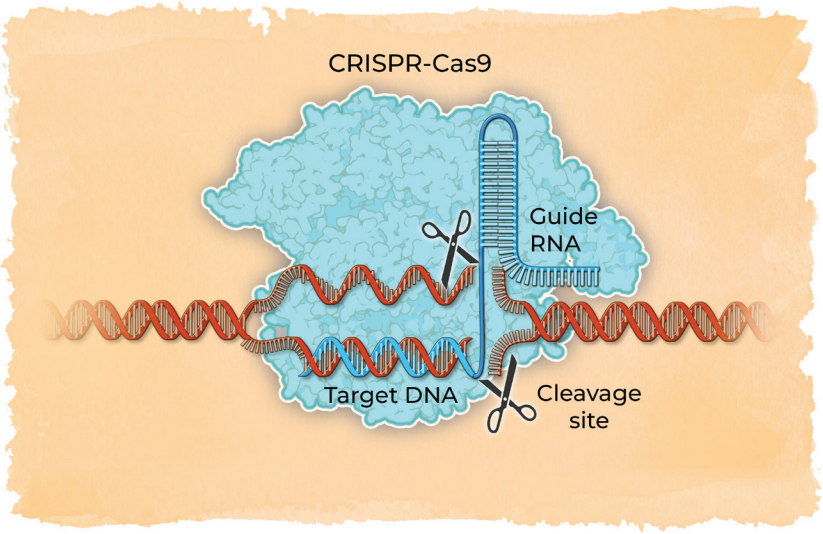
Per trattare i sintomi correlati all'amiloide che coinvolgono i reni o il cuore, i/le pazienti potrebbero aver bisogno di un diuretico per aumentare la produzione di urina come prescritto dal medico, limitare il sale nella dieta, indossare calze elastiche e sollevare le gambe per ridurre il gonfiore.

Per il tratto gastrointestinale, alcuni cibi o farmaci possono essere d'aiuto nei casi di diarrea o stipsi. Talvolta, i cambiamenti alimentari possono aiutare ad alleviare i sintomi o a mantenere il peso corporeo.

Sebbene i sintomi derivanti da un danno ai nervi (neuropatia) possano migliorare con una terapia anti-amiloidosi efficace, possono essere necessari 12-24 mesi o più affinché i nervi si riprendano. Durante l'attesa per determinare se questo miglioramento si verifica, possono essere utilizzati dei farmaci per alleviare il dolore. Questi farmaci possono essere somministrati per via orale o applicati sulla pelle. Nel caso di fastidio, formicolio o bruciore, un massaggio in acqua calda ai piedi per 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 che invece lo trasmettono.

Editing del genoma (CRISPR)

Poiché alcune forme di amiloidosi sono il risultato di una mutazione in un gene contenuto all'interno del DNA di una persona, si potrebbe chiedere se esiste un modo per puntare direttamente o modificare il gene stesso per risolvere il problema. Teoricamente, potrebbe avere vantaggi rispetto ad alcuni degli approcci terapeutici discussi in precedenza. Mentre i "silenziatori genici", patisiran e inotersen, interrompono in gran parte la produzione della proteina TTR degradando l'mRNA della stessa, non fanno nulla per ridurre, in primo luogo, la velocità con cui tale mRNA viene prodotto dal modello di gene del DNA della TTR. Questo è il motivo per cui questi farmaci (e altri come tafamidis, che agiscono sulla proteina stessa) per essere efficaci devono essere utilizzati su base continua. Tuttavia, se il DNA stesso venisse modificato in modo permanente affinché l'mRNA di un particolare gene non potesse più essere prodotto, non sarebbe necessario mirare continuamente all'mRNA o alla proteina della TTR a valle. Grazie a un recente progresso scientifico chiamato CRISPR, questo potrebbe essere presto possibile. Potrebbe essere utilizzato CRISPR per modificare con



Editing del genoma per l'amiloidosi ATTR attualmente nelle sperimentazioni cliniche

precisione i geni ed è un progresso così importante rispetto alle vecchie tecniche di editing del genoma che gli inventori di CRISPR hanno vinto il Premio Nobel per la chimica 2020. Attualmente sono in corso ricerche sull'uso di CRISPR come terapia per l'amiloidosi. Mentre i vantaggi sembrerebbero evidenti, devono essere condotti ulteriori studi per ricercare eventuali effetti a lungo termine della mancata presenza di TTR, nonché eventuali effetti "off-target" che potrebbero causare eventi avversi gravi.

Partecipazione a una ricerca clinica

Le sperimentazioni cliniche sono studi di ricerca che testano nuovi modi per diagnosticare e trattare una 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/le pazienti possono ottenere una remissione duratura e a lungo termine della loro malattia, oltre a un miglioramento significativo della funzionalità degli organi.

Per i/le pazienti considerati idonei/e esiste l'opportunità di partecipare alle sperimentazioni cliniche. I nuovi trattamenti vengono testati in sperimentazioni cliniche per determinare se sono altrettanto efficaci o migliori rispetto ai trattamenti standard esistenti. Tutte le sperimentazioni cliniche proposte devono essere approvate e supervisionate da un Comitato istituzionale di revisione (Institutional Review Board, IRB). L'IRB è composto da medici, scienziati e membri non scientifici (che possono includere il clero o altre persone non esperte). Garantiscono la sicurezza dei/delle partecipanti alle sperimentazioni cliniche.

La partecipazione alle sperimentazioni è totalmente volontaria e i/le pazienti pazienti che ne prendono parte firmano un modulo di consenso informato. Possono anche ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione. In molti casi il costo del trattamento viene coperto come parte dello studio.
Partecipare alla ricerca clinica permette ai/alle pazienti di beneficiare, potenzialmente, di nuovi trattamenti sperimentali prima che siano

disponibili al grande pubblico. Questo porta, a lungo termine, al miglioramento di medicine e terapie per tutti. Per sapere quali sperimentazioni cliniche sono alla ricerca di candidati, è possibile consultare i centri di cura dell'amiloidosi o visitare il sito ClinicalTrials.gov. Inoltre, i/le pazienti possono consultare il sito PubMed.gov per trovare articoli scientifici e peer-reviewed sulla ricerca che è già stata completata.

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

6. PRINCIPALI CENTRI DI CURA DELL'AMILOIDOSI

Ci sono molti medici qualificati che possono aiutare con la diagnosi e il trattamento dell'amiloidosi. I/Le pazienti non sono soli/e. Negli Stati Uniti è possibile contattare i gruppi di supporto per l'amiloidosi (Amyloidosis Support Groups) per ricevere aiuto e indicazioni 24 ore su 24. Il numero verde è (866) 404-7539 oppure l'e-mail è Info@AmyloidosisSupport.org. Di seguito è riportato un elenco dei maggiori centri di ricerca e cura negli Stati Uniti e a livello internazionale. Un elenco più completo è disponibile all'indirizzo www.AmyloidosisSupport.org. Ogni caso di amiloidosi è diverso dagli altri e l'inestimabile esperienza di questi centri aiuta i/le pazienti e le loro famiglie a raggiungere ottimi risultati.

Centri di cura dell'amiloidosi negli Stati Uniti

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (Dallas, Texas)
- Boston University Medical Center (Boston, Massachusetts)
- Brigham and Women's/Harvard (Boston, Massachusetts)
- Cedars Sinai (Los Angeles, California)
- City of Hope (Duarte, California)
- Cleveland Clinic (Cleveland, Ohio e Weston, Florida)
- Columbia University Irving Medical Center (New York, New York)
- Duke University (Durham, Carolina del Nord)
- Emory University - Winship Cancer Institute (Atlanta, Carolina del Nord)
- Froedtert & The Medical College of Wisconsin (Milwaukee, Wisconsin)
- Houston Methodist (Houston, Texas)
- Indiana University (Indianapolis, Indiana)
- Johns Hopkins Hospital (Baltimora, Maryland)
- Karmanos Cancer Institute (Detroit, Michigan)
- Levine Cancer Institute (Charlotte, Carolina del Nord)
- Loyola University (Maywood, Illinois)
- Mayo Clinic (Rochester, Minnesota; Jacksonville, Florida; Phoenix, Arizona)
- MD Anderson Cancer Center - (Houston, Texas)
- Medical University of South Carolina (Charleston, Carolina del Sud
- MedStar-Georgetown (Washington, Distretto di Columbia.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, New York)
- Moffitt (Tampa, Florida)
- Mount Sinai (New York, New York)
- Northwestern University (Chicago, Illinois)

- Ohio State University Comprehensive Cancer Center, (Columbus, Ohio)
- Oregon Health and Science University (Portland, Oregon)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (Philadelphia, Pennsylvania)
- Rochester Regional Health (Rochester, New York)
- Rush University Medical Center (Chicago, Illinois)
- Saint Luke's Hospital System (Kansas City, Kansas)
- Scripps (San Diego, CA)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (Seattle, Washington)
- Stanford (Palo Alto, California)
- Tufts Medical Center (Boston, Massachusetts)
- UAB Medicine (Birmingham, Alabama)
- UCSD - Moores Cancer Center (San Diego, California)
- UCSF - Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (San Francisco, California)
- University of Chicago (Chicago, Illinois
- University of Kansas (Lawrence, Kansas)
- University of Miami - Sylvester Comprehensive Cancer Center (Miami, Florida)
- University of North Carolina (Chapel Hill, Carolina del Nord)
- University of Tennessee (Knoxville, Tennessee)
- UT Southwestern Medical Center (Dallas, Texas)
- University of Utah - Huntsman Cancer Institute (Salt Lake City, Utah)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (Rochester, New York)
- Vanderbilt University Medical Center (Nashville, Tennessee)
- Weill Cornell Medical Center (New York, New York)

Centri internazionali di cura dell'amiloidosi

- Monash University Eastern Health Clinical School, (Melbourne, Australia)
- Westmead Hospital (Sydney, Australia)
- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Rio de Janeiro, Brasile)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta, (Edmonton, Canada)
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canada)
- University of British Columbia, (Vancouver, Columbia britannica, Canada).
- National Centre for Amyloidosis (Londra, Inghilterra)
- Centre Hospitalier Universitaire & Reference Center for AL Amyloidosis, (Limoges, Francia)
- Amyloidosis Center University Hospital Heidelberg (Heidelberg, Germania)
- National and Kapodistrian University of Athens, (Atene, Grecia)
- Hadassah Medical Center, Faculty of Medicine, Hebrew University (Gerusalemme, Israele)
- Centro per lo studio e la cura dell'amiloidosi sistemica (Pavia, Italia)
- Kumamoto University Hospital (Kumamoto, Giappone)
- University of Groningen, University Medical Center Groningen (Paesi Bassi)
- Oslo University Hospital (Oslo, Norvegia)
- Universidade do Porto (Porto, Portogallo)
- Amyloidosis and Multiple Myeloma Unit, Department of Hematology, Hospital Clínic of Barcelona (Barcellona, Spagna)

L'elenco dei centri per l'amiloidosi è in continua evoluzione. In caso di domande o se si desiderano maggiori informazioni su un centro non presente nell'elenco, inviare un'e-mail a Info@AmyloidosisSupport.org

7. RISORSE ONLINE

Per ulteriori informazioni, comprese le riunioni di supporto locali e virtuali, visitare:

Gruppi di supporto per l'amiloidosi

AmiloidosiSupport.org

Altre risorse online:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org/speakers-bureau
- Amyloidosis Support Groups
  amiloidosisupporto.org
- Amyloid Support Group UK
  amiloidosi.org.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network, Gruppo Facebook
  Facebook.com/gruppi/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org
- RareConnect
  raroconnect.org

Questa risorsa è resa possibile da una generosa sovvenzione di
The Chip Miller Amyloidosis Foundation

chipmiller.org

e queste aziende di diagnostica e terapeutica:

alnylam.com

caelumbio.com

www.attralus.com

corinorx.com

eidostx.com

Intelliatx.com

www.janssen.com

ionispharma.com

pfizer.com

millennio.com

Prothena.com

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

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com