

## Sintomi e segni clinici che possono far sospettare la diagnosi

La diagnosi di amiloidosi è difficile poiché molti dei segni e sintomi sotto elencati possono essere riferiti a molti altri comuni problemi medici.

La loro presenza isolata può non essere utile, ma se i segni o sintomi sono più d'uno, possono far porre diagnosi di amiloidosi, alcune volte "possibile", altre volte "molto probabile" o "pressoché certa".

### Sintomi

• Respiro "corto"	• Tosse non produttiva
• Astenia	• Perdita progressiva di peso
• Edema agli arti inferiori	• Ipercolesterolemia
• Aumento di volume della lingua	• Debolezza muscolare
• Porpora al volto in regione peri-orbitaria	• Riduzione della vis erigendi
• Facilità alle ecchimosi	• Senso di vertigine assumendo la posizione eretta
• Formicolio o ridotta sensibilità periferica	• Ipotensione ortostatica
• Sindrome del tunnel carpale	• Diarrea cronica
• Difficoltà alla masticazione	• Disfonia

### Segni clinici

• Proteinuria	• Presenza di gammopatia monoclonale
• Bassi voltaggi all'elettrocardiogramma	• Neuropatia termica o sensitivo-motoria simmetrico distale
• Cardiopatia ipertrofica restrittiva	• Opacità del vitreo
• Epatomegalia	• Noduli isolati o aspetto reticolo-nodulare del polmone

## La tipizzazione diagnostica dei depositi di amiloide

Si deve procedere per prima cosa alla conferma del sospetto diagnostico di amiloidosi con la biopsia di un tessuto che deve essere poi osservata al microscopio a luce polarizzata dopo colorazione istologica specifica e caratteristica (rosso congo).

Successivamente va fatta la tipizzazione delle fibrille di amiloide. Questa procedura è indispensabile perché da essa deriva la decisione terapeutica la cui scelta sarà molto diversa nel caso di amiloidosi AL, AA; TTR.

Il primo passo è dunque il prelievo poco "invasivo" del grasso periombelicale, ma in caso di negatività (se il sospetto sussiste) è necessario procedere a un prelievo in altre zone (ghiandole salivari minori, mucosa rettale) arrivando, se occorre ad una biopsia di un tessuto interessato (rene, fegato, mucosa intestinale, nervo, endomiocardio). Una volta ottenuta la diagnosi generica di "amiloidosi" si procede con le tecniche per la tipizzazione delle fibrille, che possono essere più o meno complesse. La scelta è dettata dalla clinica e può andare dall'immunoistochimica ad altre tecniche più sofisticate (microscopia elettronica, tecnica immunoGold, proteomica)

Infine, per escludere l'esistenza di altri tipi di amiloidosi più rari dovuti a mutazioni genetiche, sono necessarie ricerche sul DNA, possibili nei centri di Genetica di riferimento.

### Per ulteriori informazioni

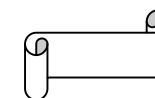
Tel. +39 06 6837288

[www.fatebenefratelli-isolatiberina.it/IT/ServiziOspedaliere/Ambulatori.aspx](http://www.fatebenefratelli-isolatiberina.it/IT/ServiziOspedaliere/Ambulatori.aspx)  
[www.amiloidosi.it/](http://www.amiloidosi.it/)  
[www.mrare@asplazio.it](mailto:www.mrare@asplazio.it)  
[www.malattierare@iss.it](mailto:www.malattierare@iss.it)  
[www.centro.amiloidosi@smatteo.pv.it](mailto:www.centro.amiloidosi@smatteo.pv.it)  
[www.aamiamiloidosi@libero.it](mailto:www.aamiamiloidosi@libero.it)



## Ospedale Fatebenefratelli "S. Giovanni Calibita" Isola Tiberina Roma Dipartimento delle Discipline Mediche Ambulatorio per la diagnosi ed il follow up delle Amiloidosi sistemiche

Presidio di riferimento regionale per le Malattie rare  
(D.G. Regione Lazio n 655 del 19 settembre 2008)



## Cos'è l'amiloidosi ?

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie prodotte da un'anomala conformazione di alcune proteine che, con questa modifica di struttura, si depositano in fibrille (amiloide) nei tessuti dell'organismo determinandone il malfunzionamento.

Tre sono i principali gruppi di amiloidosi, con caratteristiche cliniche molto diverse tra loro, perché causato da un differente tipo di proteina strutturalmente alterata.

- Amiloidosi **AL** (Amiloidosi L) il cui nome deriva dalle **Light Chains** o catene leggere (una parte della proteina degli anticorpi) prodotte dalle plasmacellule, cellule che si trovano nel midollo osseo e che hanno questa funzione specifica di difesa immunitaria.
- Amiloidosi **AA**, in cui la proteina amiloide deriva dalla SAA (Serum Amyloid **A**), una proteina che è presente in grande quantità nelle malattie infiammatorie croniche.
- Amiloidosi **eredo-familiare** (dovuta al deposito negli organi di differenti proteine la cui struttura è *geneticamente* alterata). Tra queste la forma più frequente è quella da Transtiretina (**TTR**).

Fu il medico patologo tedesco Virchow che nel 1861 descrisse per la prima volta i depositi nei tessuti delle fibrille di amiloide (amiloide = "*simile all'amido*") ma solo negli ultimi decenni vi sono stati significativi progressi nella diagnosi (attraverso l'identificazione dei differenti tipi di amiloidosi) e nella loro terapia.

### Amiloidosi primaria (AL)

Una catena leggera (Light) anomala di un anticorpo prodotta dalle plasmacellule del midollo osseo è la causa dell'amiloidosi AL. L'amiloidosi di questo tipo può talvolta presentarsi in corso di mieloma multiplo, una malattia ematologica caratterizzata da un incremento patologico del numero delle plasmacellule.

**Diagnosi:** i depositi di amiloide sono costituiti da catene leggere che, una volta prodotte, si ritrovano in circolo e si depositano in più organi, danneggiandoli. Gli organi più spesso coinvolti

sono il cuore, i reni, il tratto gastro intestinale ed il sistema nervoso periferico. I sintomi possono essere multiformi e spesso aspecifici: dispnea, astenia, edema agli arti, capogiri nella postura in piedi, senso di "peso" dello stomaco, scariche continue di diarrea, perdita di peso, aumento dello spessore della lingua, ecchimosi al volto, formicolio e parestesie alle mani ed ai piedi, eccessiva perdita di proteine nelle urine (proteinuria).

**Terapia:** l'amiloidosi AL è il tipo più comune di amiloidosi e, avendo alla base una emopatia, richiede di solito un trattamento chemioterapico e/o un autotrapianto di cellule staminali (come per il mieloma multiplo) per distruggere le plasmacellule anomale o rallentarne la produzione delle catene leggere. Differenti classi di farmaci sono attualmente a disposizione in protocolli terapeutici che hanno determinato notevoli progressi nella cura di questa forma.

### Amiloidosi secondaria (AA)

È causata dal perdurare di gravi infezioni croniche (es. TBC, osteomielite) o da malattie infiammatorie croniche (es. l'artrite reumatoide o la febbre mediterranea familiare).

**Diagnosi:** i depositi di amiloide sono costituiti dalla proteina AA, una proteina che è prodotta dall'organismo in quantità elevata durante i processi infiammatori. Il rene è l'organo più coinvolto, ma nella progressione della malattia possono essere interessati anche il tratto gastro intestinale, il fegato, il cuore.

**Terapia:** consiste nel trattamento del sottostante processo infettivo o infiammatorio cronico al fine di rallentare o impedire la progressione di ulteriori depositi della sostanza amiloide A. La malattia progredisce lentamente e la sopravvivenza è solitamente di lunga durata (anni).

### Amiloidosi eredo familiare

Mutazioni differenti di geni che controllano la produzione di alcune proteine sono alla base

delle forme ereditarie. La forma più comune è chiamata **ATTR** (Amyloid **TransThyRetin**), proteina, prodotta principalmente (> 90%) nel fegato, di cui si conoscono attualmente più di 100 mutazioni che ne possono causare alterazioni strutturali.

**Diagnosi:** alcune mutazioni si ritrovano in gruppi etnici conosciuti (Portogallo, Giappone, Svezia), ma altre, molto rare, sono state identificate solo in poche famiglie isolate. Sebbene la proteina strutturalmente anomala sia presente dalla nascita, la malattia di solito esordisce con i primi sintomi nella vita adulta. I sintomi dovuti a ciascuna mutazione sono leggermente differenti tra loro e possono includere neuropatie periferiche, disfunzioni gastro intestinali, cardiomiopatia, opacità del vitreo, nefropatie.

Una forma ereditaria particolare di questo gruppo, detta "Amiloidosi wild-type TTR" interessa prevalentemente il cuore nei soggetti con età superiore ai 50 anni e si manifesta solo con un quadro di cardiomiopatia ipertrofica restrittiva con insufficienza cardiaca a lenta progressione.

**Terapia:** attualmente le opzioni sono ristrette alla valutazione del rischio/beneficio per il trapianto di fegato, organo che è il principale produttore della proteina geneticamente alterata. Nuove strategie di terapia genica sono peraltro in corso e fanno prevedere un possibile progresso nelle cure. Infine sono stati proposti, e attualmente somministrati in trials selezionati, alcuni farmaci che "stabilizzano" la struttura della TTR alterata, rendendone più difficile la sua deposizione negli organi. Per questo motivo, per ottenere i migliori risultati terapeutici, è indispensabile arrivare ad una diagnosi precoce della malattia, nella fase di minore interessamento d'organo.

Altre proteine che, per una loro mutazione genetica, possono essere causa di amiloidosi, sono l'apolipoproteina **A-I**, l'apolipoproteina **A-II**, il **fibrinogeno**, il **Lisozyama**, la **Gelsolina**. Per queste forme non vi è ancora una valida proposta terapeutica