



Ospedale Fatebenefratelli “S. Giovanni Calibita” Isola Tiberina”

Piazza Fatebenefratelli 1 00186 Roma

*Ambulatorio per lo studio ed il follow up
delle amiloidosi sistemiche e delle gammopatie monoclonali*

Presidio di riferimento regionale per le Malattie rare

D.G. Regione Lazio n 655 del 19 settembre 2008 ai sensi dell'art. 5 comma 1, lettera b) del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124” ed ai requisiti previsti all'art. 2, comma 2, e art. 5, commi 1,2,3,4 del Decreto Ministero Sanità 18 maggio 2001, n. 279-

Protocollo Diagnostico Terapeutico

<i>Paragrafi</i>	<i>pagina</i>
A. Inquadramento e revisione della malattia	1
A.1 Inquadramento nosologico	1
A.2 Aspetti epidemiologici	3
A.3 Aspetti diagnostici	3
A.4 Aspetti terapeutici	5
B. Revisione dei protocolli e linee guida esistenti	5
C. Definizione degli elementi indispensabili per la diagnosi	6
D. Definizione degli esami utili per la diagnosi e il follow	8
E. Implementazione del PDT	9
E.1 Definizione operativa del percorso diagnostico	9
E.2 Dalla fase dell'accertamento diagnostico al trattamento	10
E.3 Trattamenti medici e chirurgici, (anche emergenza-urgenza)	10
E.4 La gestione da parte del centro ospedaliero di riferimento	10
E.5 Collegamento con i servizi territoriali	11
F. Modalità di coinvolgimento delle Associazioni ai malati	11
G Bibliografia	11
H Prospetto riepilogativo per la diagnosi delle amiloidosi	13

A. Inquadramento nosologico e revisione degli aspetti epidemiologici, diagnostici e terapeutici della malattia

A.1 Inquadramento nosologico

Le amiloidosi sistemiche (amiloide = “*simile all'amido*”) ⁽¹⁾ costituiscono un insieme di malattie di “accumulo” progressivo e patologico negli organi di una sostanza proteica alterata nella struttura in forma di fibrille insolubili per l'organismo. La modifica della struttura causa un irreversibile accumulo di questa sostanza negli organi interessati che possono essere (in entità e numero variabile da caso a caso) il cuore, i reni, l'apparato digerente, il sistema nervoso periferico, il fegato, ecc., provocandone lentamente il malfunzionamento fino ad una grave, irreversibile, compromissione.

Si conoscono attualmente più di venti tipi di amiloidosi, riconoscibili con tecniche istologiche (sostanza amiloide = “*simile all'amido*”) ciascuna causata da una diversa proteina che forma le fibrille. L'aspetto più complesso nell'inquadramento nosologico è dovuto al fatto che vi è una grande varietà nei meccanismi etiopatogenetici, nelle modalità d'esordio, nelle sedi tissutali di accumulo dell'amiloide, nell'andamento clinico ed infine nella strategia terapeutica e nella conseguente differente prognosi.

In base al tipo di proteina anomala in causa la classificazione (*tabelle 1 e 2 frutto del lavoro del Committee of International Society of Amyloidosis nel 2005*) ⁽²⁾ distingue, tra le forme più frequenti:

- Amiloidosi **AL**, la forma più comune di amiloidosi sistemica. Il danno tissutale è causato dal deposito nei tessuti di catene leggere (Light Chains) delle immunoglobuline come fibrille insolubili (*malattia ematologica*)
- Amiloidosi **AA**, dovuta a produzione in eccesso di proteine dell'infiammazione, tra cui la SAA (*malattia infettiva o infiammatoria cronica*)
- Amiloidosi **TTR**, (forma rara, ereditaria, delle amiloidosi sistemiche). Il danno è provocato dall'aggregazione in fibrille di transtiretina, proteina di trasporto normalmente presente

nell'organismo che, per una mutazione del gene di codifica, presenta alcune alterazione nella struttura proteica (*malattia eredofamiliare*)

- Amiloidosi da β_2m , dovuta al deposito nelle articolazioni di β_2 microglobulina, prodotta in eccesso in corso di dialisi (*malattia del dializzato cronico*)
- Amiloidosi di **altro tipo**, molto più rare, sono quelle da anomalie strutturali di altre proteine (ApoA1, Fibrinogeno, Lisozima, Cistatina, ecc.)

Tabella 1

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

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

tabella 2

<i>Classificazione clinica</i>	
Amiloidosi primaria (AL)	<ul style="list-style-type: none"> • Non associata a malattie preesistenti o coesistenti • Associata a mieloma multiplo
Amiloidosi secondaria o reattiva (AA)	<ul style="list-style-type: none"> • Associata a malattie infettive croniche (es.osteomielite, TBC, lebbra) • Associata a malattie infiammatorie croniche (es. artrite reumatoide)
Amiloidosi eredofamiliare	<ul style="list-style-type: none"> • Associata alla febbre mediterranea(tipo AA) • Associata a sindromi neuropatiche , renali, cardiovascolari (tipo

	ATTR, Gel, Lys, Fib, ecc.)
Amiloidosi locale	• Depositi focali, simil-tumorali, spesso in ghiandole endocrine
Amiloidosi "senile"	• Associata all'invecchiamento (soprattutto cuore, encefalo)
Amiloidosi dell'emodialisi (β_2m)	• Associata a emodialisi protratta per mesi od anni.

Nomenclature Committee of International Society of Amyloidosis ⁽²⁾

A.2 Aspetti epidemiologici ^(3,4,5)

Dal momento che la diagnosi di amiloidosi è spesso tardiva o misconosciuta per la reale difficoltà a valutare e riconoscere i sintomi d'esordio come specifici per questa patologia, i dati epidemiologici disponibili sono scarsi e non rappresentativi del fenomeno. L'incidenza stimata dell'amiloidosi AL è attorno a 5.1-12.8/milione di persone/anno (popolazione U.S.A.) ⁽⁶⁾. I dati epidemiologici tuttavia dovrebbero essere valutati sulla popolazione del territorio di appartenenza. Per tale motivo in Italia è preferibile fare riferimento alla casistica del Centro per l'Amiloidosi del Policlinico S. Matteo di Pavia che, su 836 pazienti (dati 2008) indicava come l'amiloidosi AL riguardava il 68% dei casi, l'amiloidosi ereditaria TTR il 20%, l'amiloidosi AA l'11%. Le altre varianti, pari a circa l'1% del totale (AApoAI, ALys, AGel, ACys, AFib, ecc.) hanno una incidenza variabile da nazione a nazione tanto da rendere difficile una valutazione statistica sulla reale incidenza sulla popolazione.

Si stima infine che in Italia compaiano circa 800 nuovi casi di amiloidosi ogni anno. Tuttavia si ritiene che la rarità dei casi segnalati, almeno in parte, possa essere dovuto ad un ritardo diagnostico (e talvolta ad una mancata diagnosi) di mesi, o addirittura di anni, per la scarsità dei sintomi all'esordio e per la lentezza e delle manifestazioni di danno negli organi.

A.3 Aspetti diagnostici

L'obiettivo primario deve essere quella di arrivare il più precocemente possibile alla diagnosi, per ridurre al massimo il fenomeno del deposito fibrillare negli organi e il conseguente danno funzionale. Vi sono però molte difficoltà dovute a molteplici cause: la variabilità dei sintomi e delle loro modalità temporali d'esordio, spesso subdolo e lento, il coinvolgimento, spesso silente, di organi diversi, le differenze strutturali delle fibrille di amiloide coinvolte e del loro meccanismo di produzione.

I punti diagnostici principali sono quindi due:

1. Sospettare l'amiloidosi.
2. Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica

A.3.1 Sospettare l'amiloidosi.

I sintomi della malattia dipendono dagli organi che sono interessati dall'accumulo dell'amiloide e dal tipo di amiloidosi. Il sospetto clinico si può (si deve) basare su alcuni elementi "cardine" che indicano se e quali organi potrebbero essere interessati. Questi elementi (anche se non tutti compaiono insieme oppure possono essere assenti in parte) sono facilmente evidenziabili all'E.O. o con indagini strumentali e/o di laboratorio. Ne elenchiamo i principali che, se presenti da soli o in associazione, devono far sospettare l'esistenza della patologia in oggetto:

- per il **rene**: una proteinuria isolata o una sindrome nefrosica. Se c'è già una segnalazione di CM (componente monoclonale), il sospetto clinico deve aumentare.
- Per il **fegato**: un'epatomegalia inspiegata, con negatività di tutte le possibili cause di epatopatia cronica. Solitamente NON vi è grande aumento di bilirubina e transaminasi, mentre sono più evidenti i segni di stasi (fosfatasi alcalina e γ GT)
- Per il **cuore**: evidenza di una cardiomegalia ipertrofica restrittiva all'ecocardiografia (gli spessori sono aumentati, compreso il setto, e vi è un tipico aspetto "a vetro smerigliato"). N.B. non sempre questa ipertrofia è molto evidente (anzi c'è da sperare che lo sia sempre meno perché significherebbe che la diagnosi viene fatta un po' più precocemente).

Se oltre il reperto ecocardiografico si rilevano bassi voltaggi ECG, la diagnosi diventa più probabile. Infatti una cardiopatia ipertrofica dovuta ad un ispessimento di parete per ipertrofia compensatoria (es. ipertensione) l'onda ECG *si avvicina* all'elettrodo e risulterà di *voltaggio più alto*. Nel caso invece di un'ipertrofia per accumulo di fibrille nella parete miocardica, l'onda ECG *si allontana* dall'elettrodo e/o è ritardata e risulterà di *voltaggio più basso*.

- Per il **sistema nervoso periferico**: parestesie sensitivo-motorie agli arti inferiori "a calza" ed agli arti superiori "a guanto" con andamento che si estende progressivamente in modo centripeto.
- Per il **sistema nervoso autonomo**: ipotensione posturale, disgeusia
- Per l'**intestino**: dimagrimento d'alto grado senza altre cause, stipsi o diarrea, macroglossia

- Per la **cute**: un segno caratteristico che si presenta però più raramente è la comparsa di macchie di colore rosso porpora sulla cute del volto - in particolare intorno agli occhi - e del collo o chiazze ecchimotiche sulla mucosa del cavo orale
- Per il **sistema emopoietico**: la presenza, solitamente di scarsa entità, di una gammapatia o componente monoclonale (CM) sierica e/o urinaria a significato indeterminato

A.3.2 Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica

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

L'iter diagnostico è quindi il seguente:

- Cercare i depositi di amiloide
- Tipizzare la natura dei depositi di amiloide.

A.3.2.1 Cercare i depositi di amiloide

Bisogna ottenere la prova di una positività tessutale per amiloidosi (tecnica del rosso congo che da una caratteristica colorazione istologica). Si comincia quindi utilizzando procedure meno invasive quali l'aspirato oppure una biopsia del grasso periombelicale. E' consigliabile (dato che si può avere un reperto dubbio da questa prima procedura) effettuare nello stesso tempo anche una biopsia della mucosa labiale (in caso di dubbio, due biopsie in due sedi diverse sono da preferirsi)

Se vi è un possibile interessamento d'organo (frequentemente il rene), si deve prendere in considerazione la biopsia renale.

La biopsia epatica, in caso di epatomegalia deve essere effettuata con molta cautela per qualche rischio maggiore di sanguinamento nella sede biopica.

La biopsia del nervo surale (in caso di neuropatia periferica) è piuttosto indaginosa e di difficile interpretazione e viene effettuata raramente.

La biopsia osteomidollare va fatta nel caso si sospetti la forma di amiloidosi AL (quando viene segnalata una C.M. A questa procedura si aggiungono le indagini di laboratorio (vedi sotto)

La biopsia endomiocardica va riservata nei casi in cui vi è un aspetto miocardico caratteristico e una negatività delle altre biopsie fatte, se il sospetto diagnostico sembra essere forte.

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

Accanto a queste indagini istologiche è tassativo effettuare un'esame di laboratorio (elettroforesi, sierica e urinaria) per escludere o confermare la presenza di una gammapatia o componente monoclonale (caratteristica dell'amiloidosi AL).

Se viene confermata la presenza di una CM, si deve proseguire l'indagine di laboratorio con l'immunofissazione che rivela quale tipo di Ig è coinvolta nella CM.

N.B. Talvolta, se la CM è di scarsa quantità, la ricerca risulta negativa: se però persiste il sospetto clinico, sarà cura del medico insistere con i colleghi del laboratorio per escludere una falsa negatività dell'esame.

A.3.2.2 Tipizzare la natura dei depositi di amiloide.

La tipizzazione della natura dei depositi di amiloide è essenziale: se infatti si sospetta una forma di amiloidosi AL, anche per il rilievo di una CM sierica e o urinaria, si DEVE ricercare (e confermare) la catena leggera o la Ig monoclonale nei tessuti biopizzati. In caso negativo può trattarsi di un altro tipo di amiloidosi (per esempio AA o TTR), con una CM presente ma solo "di accompagnamento".

Questo è di fondamentale importanza per la terapia, perché nel primo caso (AL) va fatta una terapia ematologica, mentre questa risulta essere assolutamente inefficace e non corretta nelle altre forme di amiloidosi, sia AA (infiammatoria) o TTR (eredofamiliare), ecc.

Un commento particolare va fatto per le CM. Accanto alle indagini istologiche sopraindicate è infatti tassativo effettuare un'elettroforesi, sierica e urinaria per escludere o confermare la presenza di una gammopatia o componente monoclonale (caratteristica dell'amiloidosi AL, che tra l'altro è la forma più frequente).

Se viene confermata all'elettroforesi la presenza di una CM, l'indagine di laboratorio deve essere approfondita con l'immunofissazione che rivela quale tipo di Ig è coinvolta nella CM.

N.B. Talvolta, se la CM è di scarsa quantità, la ricerca risulta negativa: se però persiste il sospetto clinico, sarà cura del medico insistere con i colleghi del laboratorio per escludere una falsa negatività dell'esame.

All'elettroforesi va aggiunto il dosaggio di IgG, IgA, IgM che indica se oltre alla CM vi è un interessamento (riduzione) delle altre Ig non coinvolte

Infine il dosaggio delle catene leggere delle Ig : esistono diversi metodi di dosaggio con diversa sensibilità. Attualmente la metodica del dosaggio sierico delle catene leggere libere o FLC (Free Light Chains) è quella che assicura la maggiore accuratezza e sensibilità, giungendo a dosare quantità dell'ordine di 1 mg/litro. L'anomalo rapporto di produzione k/l viene così segnalato in modo molto specifico e precoce.

Gli altri esami di laboratorio utili nel decorso terapeutico e di follow up delle amiloidosi saranno descritti più avanti

A.4 Aspetti terapeutici

Non si descriveranno i diversi schemi terapeutici attualmente utilizzati (soprattutto per l'amiloidosi AL, ad etiopatogenesi ematologica), ma certamente vi sono stati negli ultimi anni notevoli progressi nelle cure ed un ampio e differente ventaglio di nuovi farmaci molto efficaci.

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

Nelle forme AA, dovute ad amiloidosi infiammatoria o reattiva, la terapia è mirata sulla riduzione del processo infiammatorio che è alla base della produzione alterata delle proteine amiloidogeniche.

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

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

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

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

- La terapia farmacologica per l'amiloidosi è principalmente dedicata all'amiloidosi AL e la scelta della migliore strategia di cura dipende strettamente dalla valutazione del rischio connesso al danno d'organo, in particolare alla disfunzione cardiaca valutata per mezzo dei marcatori biochimici.^{1,2} Il sistema di stadiazione internazionale segue le indicazioni della Mayo Clinic (Rochester U.S.A.)⁽¹¹⁾ ed è basato sulla

valutazione del “rischio” basata sui alcuni marcatori biochimici di funzione cardiaca e di altri parametri di laboratorio e strumentali . Questo approccio permette di suddividere i pazienti con amiloidosi AL in tre gruppi con prognosi radicalmente diversa, integrando i dati di funzione cardiaca con i parametri di funzione renale ed epatica , con l’età e le condizioni generali dei pazienti.

- I marcatori biochimici consentono (ogni 2 cicli di terapia) di valutare la risposta ematologica (basata sulla determinazione delle catene leggere libere circolanti) e della risposta cardiaca (basata sulle modificazioni della concentrazione del peptide natriuretico BNP e del N-T proBNP). Questo tipo di sorveglianza garantisce di modificare tempestivamente un trattamento inefficace.

C. Definizione degli elementi indispensabili per effettuare la diagnosi (clinici, biochimici, strumentali o genetici)

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

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

Tra i dati clinici:

Il rene risulta spesso coinvolto con il quadro di una sindrome nefrosica o con sintomi isolati quali oliguria, edemi declivi e cospicua proteinuria. Talvolta si ha acidosi tubulare o trombosi della vena renale. L'insufficienza renale spesso è assente all'esordio, ma se presente può progredire fino all'insufficienza renale avanzata. Il rene è coinvolto principalmente nell'amiloidosi AL (30% dei casi) e nella AA (soprattutto secondaria ad artrite reumatoide).

Il cuore è comunemente interessato nell'amiloidosi (soprattutto AL e ATTR, raramente AA). Nell'anziano, vi può essere un esordio talvolta lento e progressivo fino all'insufficienza cardiaca destra con comparsa di marcata elevazione della pressione venosa giugulare, edemi periferici, epatomegalia. Le manifestazioni più comuni sono l'insufficienza cardiaca congestizia, la cardiomegalia (con giugulare, epatomegalia, edemi periferici. Assai frequenti i *disturbi della conduzione* (arresto sinusale, blocco in uscita senoatriale, blocco atrio-ventricolare), *le aritmie* (tra le più comuni: le sistoli ventricolari premature e le tachiaritmie sopraventricolari, solitamente mal controllate dai farmaci).

Uno strumento molto utile nella diagnostica di A con interessamento cardiaco è l'ecocardiogramma: man mano che aumentano i sintomi di insufficienza cardiaca il setto interventricolare e la parete posteriore del ventricolo si ispessiscono, indicativi di una cardiomiopatia restrittiva. Caratteristico è l'aspetto ecografico del miocardio "*a vetro smerigliato*" aspetto che, anche in presenza di A certa., può talvolta mancare.

Tra gli esami di laboratorio il Pro-NT-BNP (ormone natriuretico atriale) e la Troponina-I sono in grado di fornire una specifica e sensibile stima del grado di insufficienza cardiaca presente.

Il sistema nervoso: in contrasto con la rarità dell'interessamento del SNC (compromesso nelle forme di demenza da A β e APrP), vi è un più frequente coinvolgimento del Sistema nervoso periferico ed autonomo. Principali segni e sintomi della neuropatia sono ipotensione posturale, alterazioni della sudorazione, parestesie (specialmente tattili e dolorifiche simmetriche degli arti), incontinenza sfinterica, ridotta vis erigendi. La neuropatia motoria è rara e con andamento dalle sedi più distali a quelle prossimali. Frequente è la sindrome del tunnel carpale, spesso il primo segno presente da mesi o da anni, anche se non è patognomonico dell'A. Nelle amiloidosi eredofamiliari l'interessamento del sistema nervoso periferico è molto frequente (70% dei casi), mentre nell'amiloidosi AL la percentuale è più bassa (17% la neuropatia periferica e 21% la sindrome del tunnel carpale (21%).

Tra le indagini strumentali si utilizzano gli esami neuromiografici, i potenziali evocati, i test per lo studio della disautonomia. Raramente viene effettuata la biopsia del nervo surale .

Le **manifestazioni cutanee** e mucose dell'A sono caratteristiche: cute sottile e poco elastica, una facilità alle ecchimosi, (spesso interpretate erroneamente come causate da traumi, carenze vitaminiche o alimentari, endocrinopatie come l'ipotiroidismo. Tipica è una zona di ecchimosi circolare attorno alle orbite (dovute ad un deficit del fattore X causato dal legame dell'A ai fattori della coagulazione calcio-dipendenti) che conferisce al paziente la facies da "orsetto lavatore",

Inoltre (frequente nell'amiloidosi AL), è la presenza di papule o placche ceree, raggruppate nel cavo ascellare, nelle regioni anale e inguinale, su volto, collo, orecchio e lingua. Nel 20% dei casi vi è macroglossia, che con la coesistente tumefazione sottomandibolare può produrre ostruzione respiratoria e apnee notturne. Sono comuni alterazioni del gusto, e modifiche del tono della voce dovute all'infiltrazione delle corde vocali. Talora può esserci distrofia ungueale o, raramente, alopecia.

Articolazioni e muscoli: nell'amiloidosi AL si può avere una artrite simmetrica delle piccole articolazioni (con noduli, rigidità mattutina e affaticamento) che può simulare una malattia reumatica. Caratteristico l'aspetto dell'ipertrofia della regione deltoidea dovuta ad interessamento amiloide della muscolatura del cingolo scapolo-omerale (la "*sindrome della spalla imbottita*") che può ricordare quella di un giocatore di rugby. Queste manifestazioni sono più frequenti nell'amiloidosi da β_2 microglobulina (A- "del dializzato cronico")

L'**apparato gastroenterico** può essere funzionalmente interessato dall'infiltrazione di A della parete intestinale (malassorbimento, pseudo-ostruzione) e da disturbi dell'innervazione autonoma (diarrea, stipsi, ernia iatale). Talvolta la presentazione iniziale può essere un inspiegato dimagrimento di notevole entità accompagnato o non da un alvo diarroico, con negatività dei principali accertamenti clinici e strumentali. La macroglossia è presente nel 20% dei pazienti, associata con la stessa frequenza (e spesso confusa) con l'ipotiroidismo. Più rari i disturbi della sensibilità gustativa, disfonia, la tumefazione dei tessuti sottocutanei sottomandibolari e deltoidei da infiltrazione di A. Comune è l'epatomegalia, mentre la splenomegalia è rara. Caratteristico è l'aumento degli indici di stasi epatica (fosfatasi alcalina e γ GT) senza corrispondente incremento di bilirubina o transaminasi.

Apparato respiratorio. L'amiloidosi polmonare (benché sia di frequente riscontro nelle autopsie) solitamente è asintomatica, pur interessando in modo diffuso i bronchi e i setti alveolari, con un aspetto Rx/TC reticolo-nodulare che talora può simulare una neoplasia. Occasionalmente può causare dispnea, e si documenta una alterata diffusione del CO.

Emocoagulazione. Un deficit del fattore X della coagulazione, sebbene raro, può provocare facilità alle ecchimosi ed al sanguinamento. La coesistente insufficienza epatica può essere elemento ulteriore per alterazione del meccanismo emocoagulativo.

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

- **Dati strumentali:**
 ECG : caratteristico aspetto con bassi voltaggi ECG, scarsa progressione dell'onda in V1 e V2, con aspetto talvolta pseudo-infartuale.
 Ecocardiografia: rilievo di una cardiomiopatia ipertrofica (ispessimento parietale diffuso, soprattutto del setto con aspetto "vetro smerigliato")
 Esame neuromiografico periferico : ENG con segni di ridotta conduzione nervosa periferica
 Ecografia epatosplenica : organomegalia
 Biopsia osteomidollare e citogenetica midollare
 Colorazione del Rosso Congo sui prelievi tissutali (aspirato del grasso periombelico, biopsia cutanea, ghiandole salivari, mucosa rettale, fegato, rene, nervo surale, mucosa digerente)
- **Dati di laboratorio:**
 Elettroforesi, immunofissazione e dosaggio delle catene leggere sieriche libere (FLC) : studio per evidenziare eventuali componenti monoclonali sieriche e/o urinarie. Le FLC, rispetto al dosaggio delle catene leggere sieriche totali danno una maggiore attendibilità perché possono la metodica consente di dosare una quantità di CM molto bassa. Se vi è uno squilibrio nella produzione κ/λ il valore di questo rapporto segnala l'anomalia in atto (8)
 Dosaggio di IgG, IgA, IgM, ce fornisce un'utile informazione: se oltre la CM vi è un interessamento (riduzione) delle altre Ig non coinvolte
 Dosaggio di NT.pro-BNP, BNP, Troponina T, CK-MB
 Fosfatasi alcalina, ALT, γ GT
 Proteinuria delle 24 ore, Creatinina clearance, Urea, Acido urico, Emocromo, Glicemia
 β_2 -microglobulina, PCR, TSH, Ca, P, Na, K, Cl. HBV, HCV
 Dosaggio SAA (Serum Amyloid A. Fattore X, INR, PTT, Fibrinogeno, VES)
- **Dati genetici:**

Studio genetico delle mutazioni dei geni per le proteine amiloidogeniche(es. la transtiretina, l'Apo AI, il Fibrinogeno, il Lysozima, ecc)

D. Definizione degli esame da eseguire per la diagnosi e il follow up

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

Quando pensare all'amiloidosi ? I sintomi sistemici più frequenti sono molto aspecifici: facile stancabilità e perdita di peso, inappetenza, dispnea, febbre persistente. La compromissione d'organo ha delle caratteristiche più tipiche e modalità di studio più certe . Nelle tabelle 3 e 4 vengono riassunti i principali elementi utili alla diagnosi.

Tabella 3

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

tabella 4

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

E. Implementazione del PDT

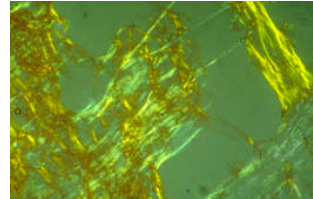
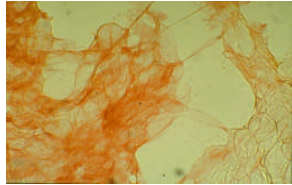
E.1 Definizione operativa del percorso diagnostico

Una volta avanzato il sospetto diagnostico di amiloidosi, in base ai dati clinici, anamnestici e di laboratorio acquisiti, si propone, (vedi schema sottostante) un percorso diagnostico di conferma e di tipizzazione dell'amiloidosi (**tabella 5**)

Tabella 5 Algoritmo per la diagnostica dell'amiloidosi

Sospetto clinico di amiloidosi

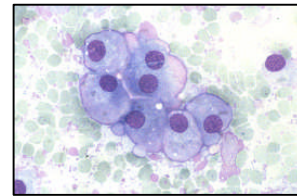
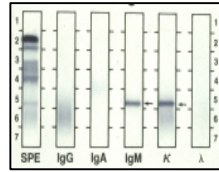
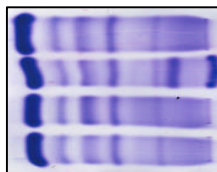
Effettuare un prelievo biotico per confermare i depositi di amiloide



Agoaspirato di grasso periombelicale

Caratteristica colorazione verde mela

Se non vi è una storia familiare di amiloidosi considerare la possibilità di una discrasia plasmacellulare (**Amiloidosi AL**)

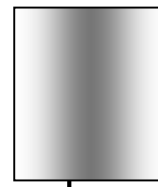
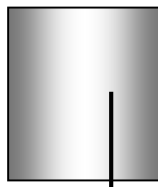


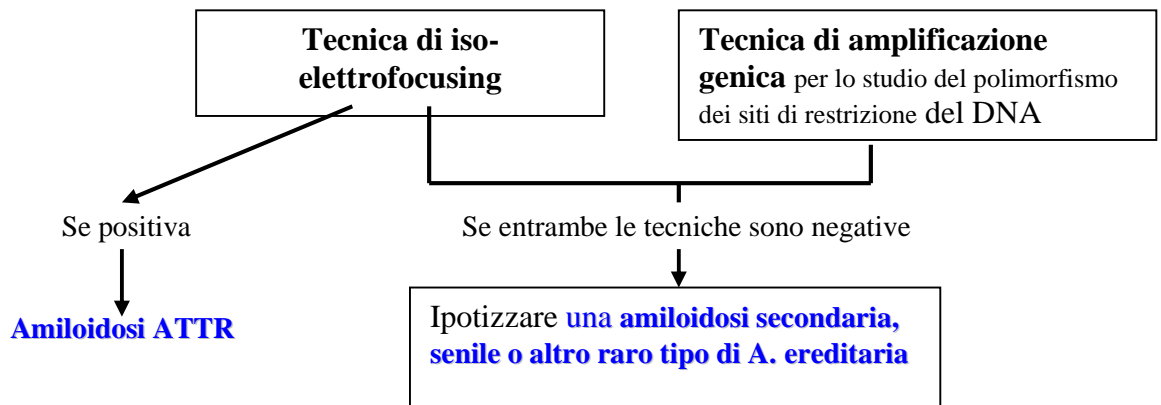
Elettroforesi ed Immunofissazione sierica ed urinaria

Biopsia osteomidollare (con colorazione immunostochimica delle plasmacellule per catene

Diagnosi di **amiloidosi AL**

Pensare ad un'altra forma di Amiloidosi da proteina mutante TTR o da altra modifica genetica





E.2 Dalla fase dell'accertamento diagnostico al trattamento

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

La ricerca clinica è stata diretta verso questi obiettivi:

1. riduzione della produzione del precursore dell'amiloide
2. inibizione della sintesi e la deposizione extracellulare delle fibrille amiloidi
3. mobilizzazione dei depositi di amiloide esistenti

Nella forma più frequente (amiloidosi AL), l'unica che abbia un'associazione accertata su base ematologica (una discrasia plasma cellulare), il trattamento farmacologico si è giovato dei notevoli progressi raggiunti nella cura del mieloma e delle discrasie plasmacellulari correlate. Maggiori dettagli sulle diverse proposte terapeutiche sono riportati nel protocollo delle Linee Guida 2009 della S.I.A. (Società Italiana Amiloidosi)

In questa sede ci limitiamo solo a segnalare che oltre il classico schema chemioterapico di Melphalan e Prednisone, nuovi farmaci sono stati introdotti nei protocolli terapeutici (Thalidomide, Lenalidomide, Bortezomib), migliorando notevolmente la prognosi della malattia. Altri farmaci sono ancora a livello sperimentale: tra questi citiamo Pomalidomide, Vorinostat, Panobinostat, Calfizomib, Elotuzumab⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Infine un altro progresso nella cura dell'amiloidosi AL è venuta dal trapianto autologo di midollo secondo protocolli ormai consolidati, individuando i soggetti con maggiore probabilità di effetto favorevole della procedura⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

E.3 Trattamenti, medici e chirurgici, anche in emergenza-urgenza

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

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

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

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

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

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

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

E.4 Collegamento con i servizi territoriali.

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

F. Modalità di coinvolgimento delle Associazioni ai malati

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

L'associazione è stata costituita da malati di amiloidosi e da loro familiari, e mira sia a promuovere la diffusione della conoscenza dei vari aspetti della malattia e della relativa prevenzione, sia a sostenere i malati e le loro famiglie nel reperimento di informazioni.

Con l'A.A.M.I. è stata attivata una collaborazione che ha portato al supporto di numerose iniziative di diversa natura: scientifiche, di diffusione dell'informazione, di raccolta fondi a sostegno dell'associazione e della S.I.A.

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

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

- C/C postale 38806493 intestato a: A.A.M.I. – Associazione Amiloidosi Italiana, Via San Francesco 12, 38068 Rovereto (TN) ABI: 7601 CAB: 01800 (coordinate per versamenti tramite bonifico bancario sul medesimo conto corrente)

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

G. Bibliografia

1. Falk RH et al: The systemic amyloidosis. N Engl J Med, 337, 13: 898-919; 1997
2. Westermark P et al: Nomenclature of amyloid fibril protein. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis. Aug 8-9, 1998 in Amyloid Parthenon Publishing, 6: 63-70; 1999
3. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al.: Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology. Nephrol Dial Transplant. 2008 Mar;23(3):941-51. Epub 2007 Oct 19.
4. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE et al. Amyloid. 2008 Sep;15(3):181-6.
5. Clinical and therapeutic implications of presymptomatic gene testing for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Sales-Luís Mde L, Conceição I, de Carvalho M. Amyloid. 2003 Aug;10 Suppl 1:26-31
6. Kyle R.A. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead Country, Minnesota, 1950 through 1989. Blood, 79: 1817-1822; 1992

7. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22:3751-3757.
8. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood.* 2006;107:3854-3858.
9. Gertz M, Comenzo R, Falk R, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol.* 2005;79:319-328.
10. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 4:iv63-66.
11. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica.* 2009;94:1044-1048.
12. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:1025-1031.
13. Wechalekar A, Goodman H, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2007;109:457-464.
14. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood.* 2007;110:787-788.
15. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:1083-1093.
16. Cohen A, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2007;139:224-233.
17. Comenzo R, Gertz M. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002;99:4276-4282.
18. Wechalekar A, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica.* 2008;93:295-298.
19. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica.* 2007;92:1351-1358.
20. Reece D, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood.* 2009;114:1489-1497.
21. Sanchorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:492-496.
22. Recine U. *Ematologia Geriatrica . E.M.S.I. (Ediz. Mediche Scient. Internaz.) Amiloidosi Sistemica* 2000; 460-473

H. Prospetto riepilogativo dell'iter per la diagnosi delle amiloidosi sistemiche

➤ Sospetto diagnostico di amiloidosi si pone in questi casi:

(N.B. può essere interessato un solo organo o più organi ed apparati (con maggiore o minore frequenza a seconda del tipo di amiloidosi)

Cuore: Cardiopatia ipertrofica restrittiva (SIV aumentato, bassi voltaggi ECG).

Rene: Sindrome nefrosica

Fegato : cospicua epato(spleno)megalia non spiegabile con altre cause

Sistema nervoso periferico: parestesie AAII, ipotensione posturale, ridotta vis, disgeusia

Apparato digerente: diarrea cronica non spiegabile con altre cause , dimagrimento ++

➤ Per verificare la presenza di depositi di amiloide:

La conferma del sospetto diagnostico di deposito tissutale di sostanza amiloide deve essere fatta con un'esame istologico di una biopsia d'organo o tessuto..

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

Biopsia del grasso periombelicale (g.p.o.)

Biopsia delle ghiandole salivari minori (mucosa del labbro)

Biopsia renale

Biopsia epatica

Biopsia endomiocardica

➤ Conferma istologica della presenza di depositi di amiloide:

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

➤ Esami di laboratorio di "supporto" alla diagnosi e necessari per la "stadiazione" di malattia ed il riconoscimento d'interessamento d'organo.

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

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

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

Elettroforesi proteica sierica ed immunofissazione sierica

Elettroforesi urinaria ed immunofissazione urinaria

IgG, IgA, IgM, FLC (Free Light Chains)

β_2 microglobulina, PCR, VES, LDH, Glicemia, emocromo, Na, K, Cl, Ca, P, esame urine

NT-ProBNP, CK-MB, Troponina T (per verificare l'entità dell'interessamento cardiaco)

Biopsia osteomidollare ed ago aspirato midollare (se è stata accertata nel siero e/o urine la presenza di una componente monoclonale)

Fosfatasi alcalina , γ GT, ALT (per verificare l'entità dell'interessamento epatico)

Creatinina, Azotemia, uricemia, proteinuria/24 h (per verificare l'entità dell'interessamento renale)

Per l'**amiloidosi AA**

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

Per l'**amiloidosi TTR**

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

➤ Indagini strumentali:

per il cuore: ECG, Ecocardiografia, Holter ECG, Angio RNM con Delay enhancement,

per il rene: ecografia

per il fegato: ecografia

per l'apparato digerente: endoscopia (EGDS e RSCS)

per il sistema nervoso periferico: ENG ed EMG