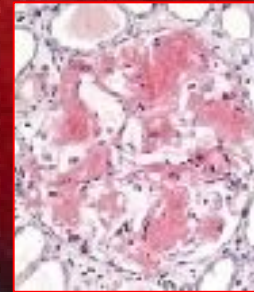


# PDTA AMILOIDOSI

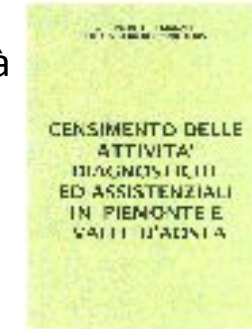


**S. Baldovino**  
**M. Manganaro**

Torino, 17 dicembre 2015.  
AOU Città della Salute e della Scienza

# PDTA DELLE AMILOIDOSI PRIMITIVE E FAMILIARI (RCG 130)

**Gruppo Tecnico per le Amiloidosi:** 85 professionisti di 14 differenti specialità (attivo dal 2008) appartenenti a 20 ospedali o istituti di 12 diverse località regionali



## **Estensori del PDTA per il Gruppo:**

- Coordinamento:** Simone Baldovino (Ospedale G. Bosco – Università Torino)  
Marco Manganaro (AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo - Alessandria)  
Dario Roccatello (Ospedale G. Bosco – Università Torino)
- Istopatologia:** Gianna Mazzucco (AOU Città della Salute e della Scienza – Università Torino)
- Cardiologia:** Walter Grosso Marra (AOU Città della Salute e della Scienza Torino)  
Paola Lusardi (Ospedale G. Bosco Torino)
- Ematologia:** Giulia Benevolo (AOU Città della Salute e della Scienza Torino)  
Federica Cavallo (AOU Città della Salute e della Scienza – Università Torino)
- Genetica:** Sandra D'Alfonso (AOU Maggiore della Carità Novara – Univ. Piemonte Orientale)  
Karol Giancaspero (Ospedale G. Bosco Torino)  
Gabriella Restagno (AOU Città della Salute e della Scienza Torino)
- Laboratorio:** Domenico Cosseddu (AO Ordine Mauriziano Torino)
- Nefrologia:** Luca Besso (AOU Città della Salute e della Scienza Torino)  
Marco Quaglia (AOU Maggiore della Carità Novara – Univ. Piemonte Orientale)  
Cristiana Rollino (Ospedale G. Bosco Torino)  
Piero Stratta (AOU Maggiore della Carità Novara – Univ. Piemonte Orientale)
- Neurologia:** Alessandro Mauro (IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Piancavallo)  
Luca Pradotto (IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Piancavallo)

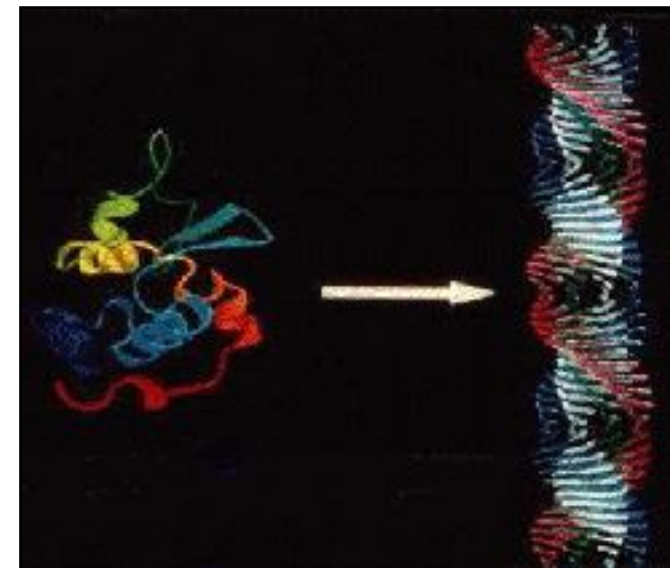
# AMILOIDOSI: DEFINIZIONE

Eterogeneo gruppo di malattie,  
localizzate o sistemiche,

in cui **proteine o peptidi malconformati**  
prodotti con meccanismo  
linfoproliferativo (AL) o infiammatorio (AA) o ereditario (AF)

**transitano dallo stato globulare** (solubile)  
**a quello fibrillare** (insolubile)

**e si depositano in sede extracellulare,**  
in svariati distretti,  
inducendo morte cellulare  
e disfunzione d'organo.



# AMILOIDE: STRUTTURA E CARATTERISTICHE

**SOSTANZA PROTEICA  
CON IMPALCATURA POLISACCARIDICA**

[ glicosaminoglicani  
glicoproteine (componente P) ]

**EOSINOFILA, PAS-POSITIVA**

**ROSSO CONGO - AFFINE**

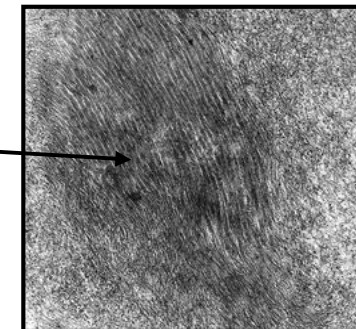
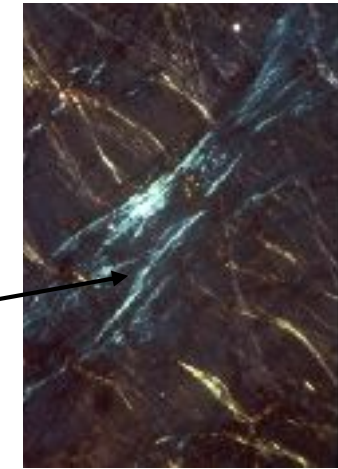
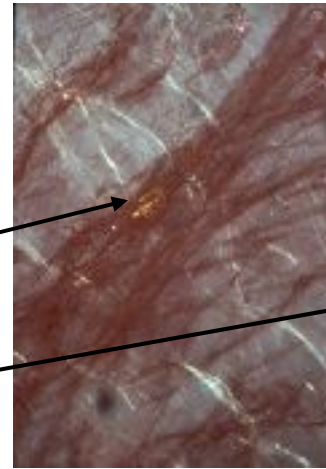
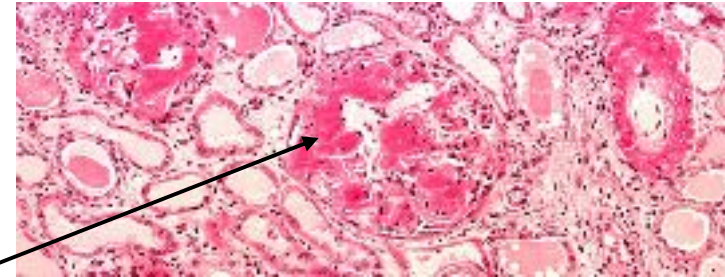
con caratteristica

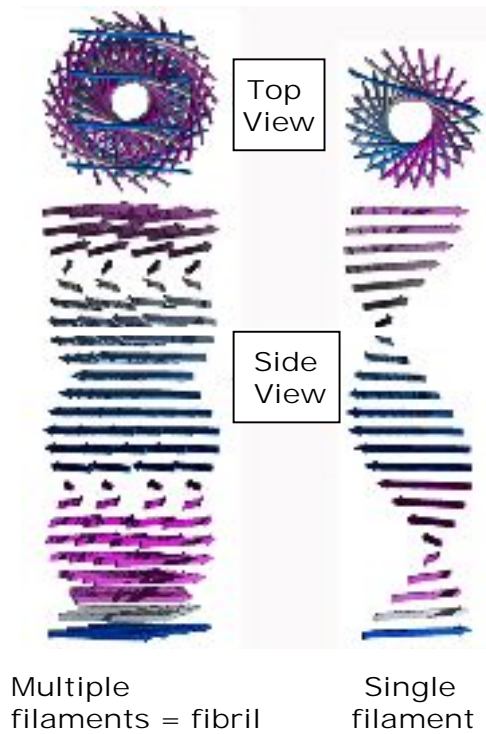
**BIRIFRANGENZA VERDE MELA**

all'osservazione in luce polarizzata

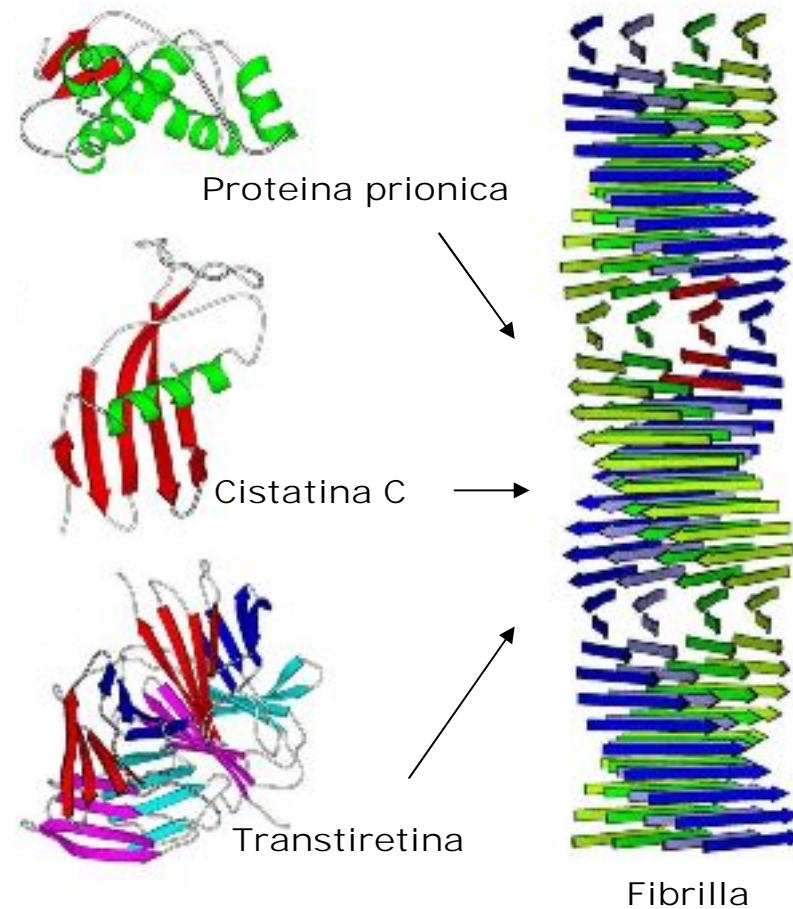
dovuta alla tipica

**STRUTTURA FIBRILLARE ...**





**... BETA-ELICOIDALE  
RIGIDA,  
NON RAMIFICATA,  
DI LUNGHEZZA VARIABILE,  
CON DIAMETRO FISSO  
(7.5 - 10 nm) ...**



**... UGUALE  
IN TUTTE LE FORME DI AMILOIDOSI,  
INDIPENDENTEMENTE DALLA NATURA  
DEL PRECURSORE PROTEICO.**

# AMILOIDOSI: PATOGENESI

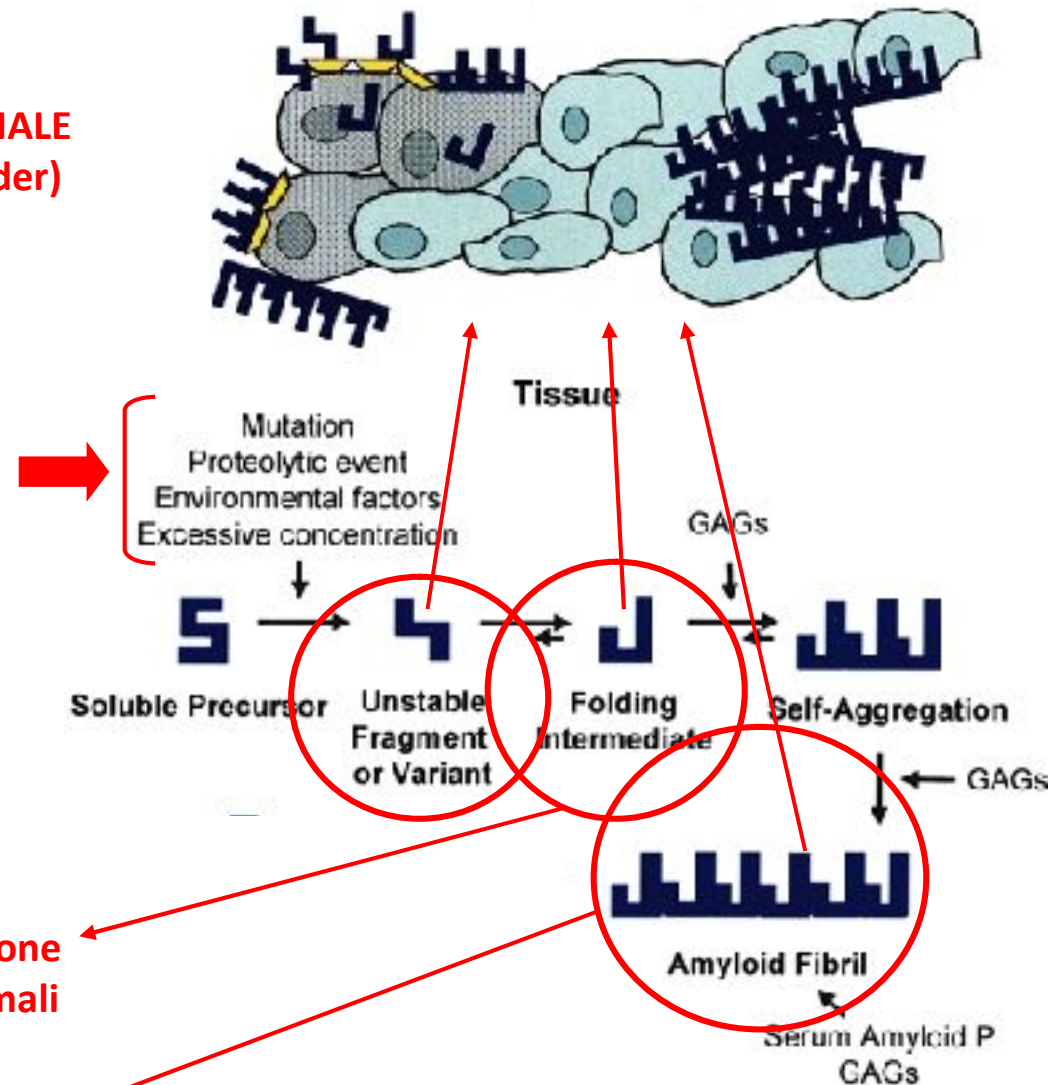
**AMILOIDOSI = MALATTIA CONFORMAZIONALE DELLE PROTEINE (protein folding disorder)**

Nei casi di insufficiente degradazione e/o di eccessiva concentrazione di proteine malconformate si innesca il meccanismo che porta alla patologia da accumulo:

1. aggregazione
2. passaggio intra → extracell.
3. precipitazione nei tessuti

**citotossicità diretta con compromissione delle funzioni lisosomali**

**distruzione dell'architettura tissutale**



# AMILOIDOSI: EPIDEMIOLOGIA

## INCIDENZA

TUTTE:	14 casi/milione ab/anno	(Magy-Bertrand 2008)
FORMA AL:	8-12 casi/milione ab/anno	(Gertz 2005 , Sanchorawala 2004)
FORME FAMILIARI:	10-20% delle forme AL	(Falk 1997)
FORMA AA:	6% delle forme AL	(Kyle 1995)

### Casistica Mayo Clinic 1960-2006 (4666 pz con amiloidosi)

Primitiva (AL)	73%
Familiare	4%
Senile	4%
Reattiva (AA)	3%
eta2micro	0.5%
Alzheimer	0.5%
Localizzata	15%

**AMILOIDOSI PRIMITIVE  
E FAMILIARI: malattie rare!**  
(prevalenza < 5 casi/10.000 ab)



**codice esenzione  
= RCG 130**

(attualmente non esentabili con questo codice anche le forme AA)



## REGISTRO INTERREGIONALE PER LE MALATTIE RARE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

### AMILOIDOSI PRIMITIVE E FAMILIARI: CASI CENSITI (2007-2014)

ANNO SEGNALAZIONE	CASI SEGNALATI
2007	20
2008	20
2009	9
2010	15
2011	15
2012	20
2013	57
2014	9
<b>TOTALE PAZIENTI</b>	<b>165</b>

Femmine	74
Maschi	91

Centro segnalatore	# pazienti
ASL - TO2 – OSPEDALE S. G. BOSCO	69
AO CITTA DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO	37
AZIENDA OSP. S.CROCE E CARLE - CUNEO	19
AZIENDA OSP. MAGGIORE DELLA CARITA' - NOVARA	13
AZIENDA OSP. S.ANTONIO BIAGIO/ARRIGO - ALESSANDRIA	8
AZIENDA OSP. ORDINE MAURIZIANO DI TORINO	3
AZIENDA OSP. S. LUIGI - ORBASSANO	3
ASL - CN2	3
ASL - CN1	2
ASL - VC	2
ASL - AT	1
CENTRO AUXOLOGICO ITALIANO - VERBANIA	1
ASL - TO1	1
ASL - TO3	1
ASL - TO4	1
ASL - VCO	1
<b>TOTALE PAZIENTI</b>	<b>165</b>

165 casi censiti nel periodo 2007-2014 su 27.172 schede definitive, chiuse o validate (= 0.61%)

Abitanti Piemonte e Valle d'Aosta 4.450.000 + 128.000 = 4.578.000

**STIMA INCIDENZA AMILOIDOSI AL + AF:  
4.5 nuovi casi/milione ab./anno**

(il confronto con i dati di incidenza riportati in letteratura ci induce a ritenere che, anche se in misura inferiore al passato, diversi casi ancora sfuggano al controllo del SSR)



NCBI Resources How To My NCBI Sign In

PubMed.gov  
U.S. National Library of Medicine  
National Institutes of Health

Search: PubMed Advanced search Help

Search

21.01.2015

AMYLOID

Welcome to PubMed

PubMed comprises more than 25 million biomedical articles from MEDLINE and other journals. Citations may include information from PubMed Central or other full-text sources.

Presenti complessivamente  
**63.900** voci bibliografiche  
delle quali **37.507** (= 59%)  
risalgono all'ultimo decennio!

## Com'è cambiata la prognosi?

**Kyle RA, Mayo Clin Proc 1983:**

(casistica 1970-1980)  
229 pz con amiloidosi AL  
sopravv. media = 12 mesi

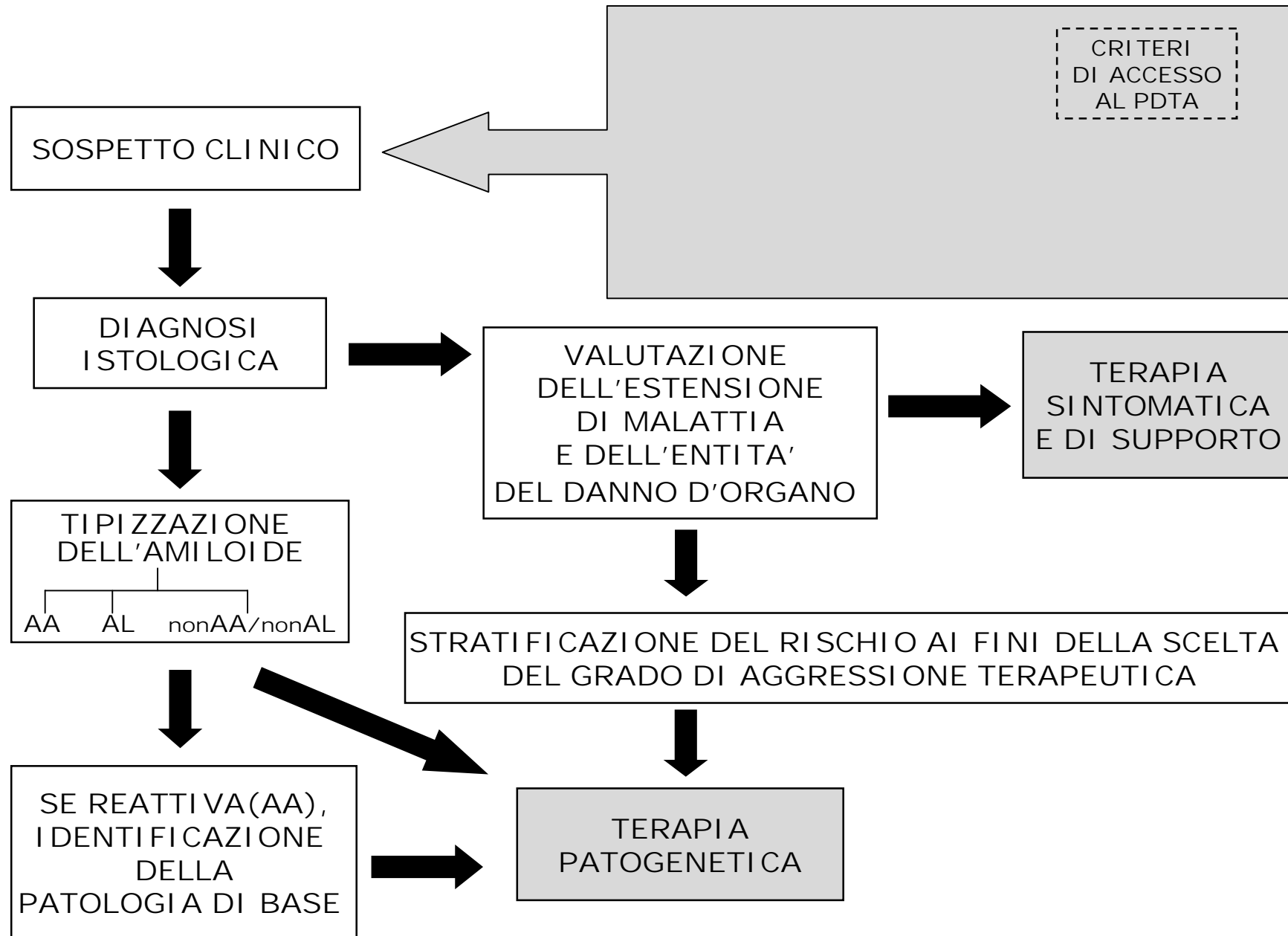
**Merlini G, 2012:**

“ ... le proiezioni relative ai pazienti diagnosticati e curati a Pavia nel periodo 2000-2010 lasciano presagire il raggiungimento di una sopravvivenza del 50-60% a 10 anni ...”

# **AMILOIDOSI: FATTORI CONDIZIONANTI IL SUCCESSO DELLA CURA**

- **PRECOCITA' DELLA DIAGNOSI**  
(numero di organi coinvolti - interessamento cardiaco)
- **ACCURATEZZA DELLA TIPIZZAZIONE**
- **TEMPESTIVITA' DELL'AVVIO DELLA TERAPIA**
- **ASSIDUITA' DEI CONTROLLI E COLLABORAZIONE MULTISPECIALISTICA**

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

SOSPETTO CLINICO

Pseudoipertrofia miocardica  
Proteinuria  
Polineuropatia  
Epatomegalia  
Diarrea cronica con malassorbimento e calo ponderale  
Macroglossia  
Porpora periorbitaria  
Ipotensione ortostatica con lipotimie/sincopi  
Ipogonadismo ipergonadotropo non neoplastico  
Familiarità per amiloidosi ereditaria

CRITERI  
DI ACCESSO  
AL PDTA

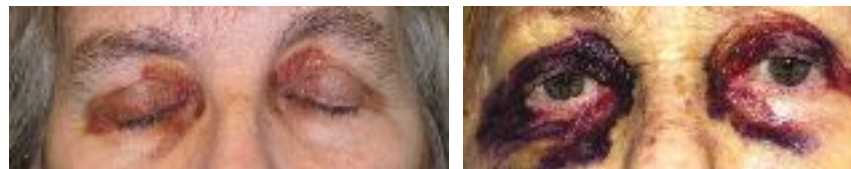
## MACROGLOSSIA



### Cause di macroglossia

Disendocrinie (ipotiroidismo-acromegalia)  
Neoplasie della lingua  
Linfangiomatosi  
Sindromi genetiche (s. di Down. – s. di Beckwith-Wiedemann)  
Amiloidosi

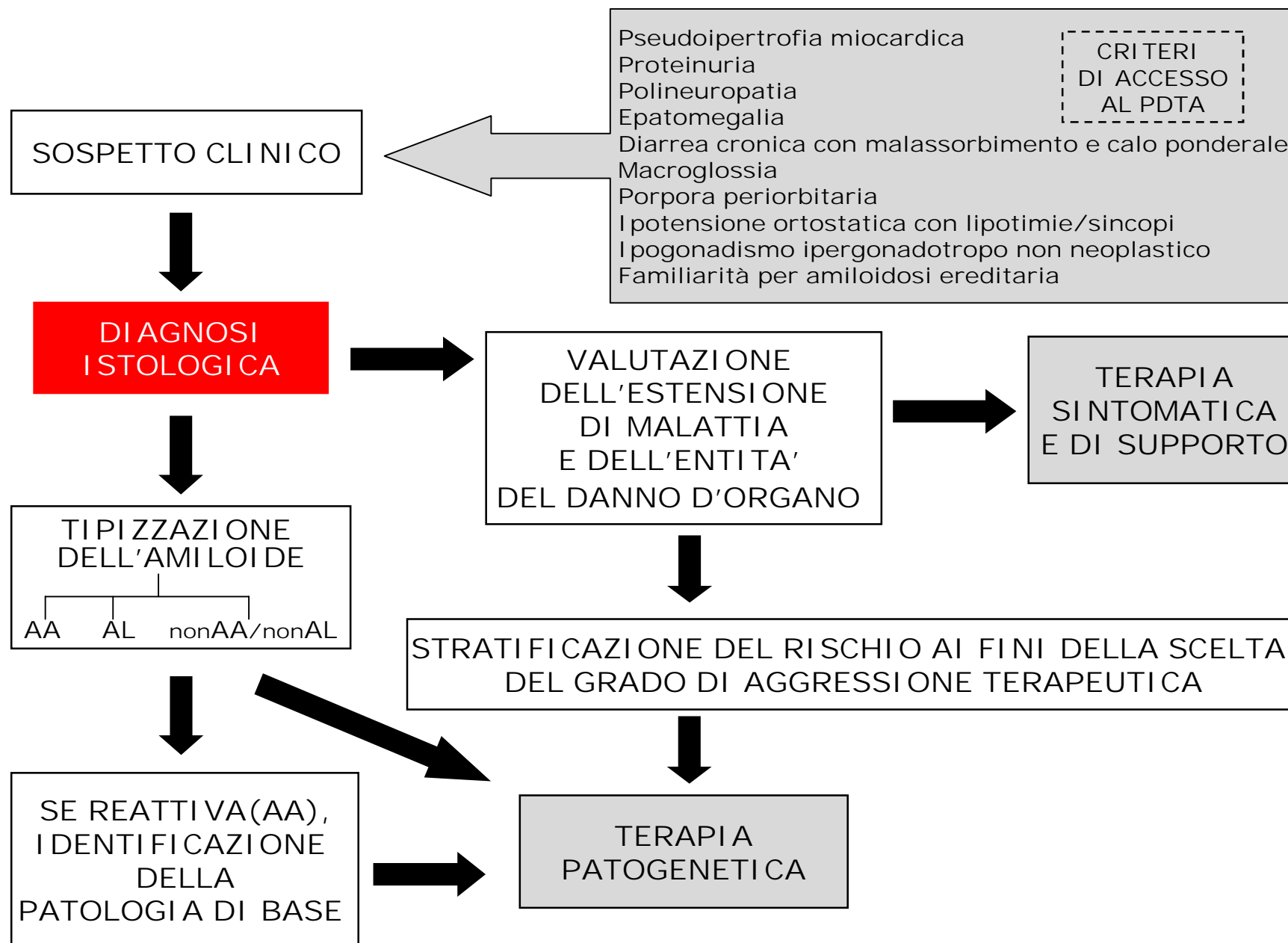
## PORPORA PERIORBITARIA



Depositi vascolari di amiloide in sede cutanea e sottocutanea inducono aumentata fragilità vasale e porpora (occhi da procione).

Fenomeno accentuato dall'eventuale concomitanza di turbe della coagulazione (deficit fattore X per adsorbimento di questo da parte dei depositi di amiloide).

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

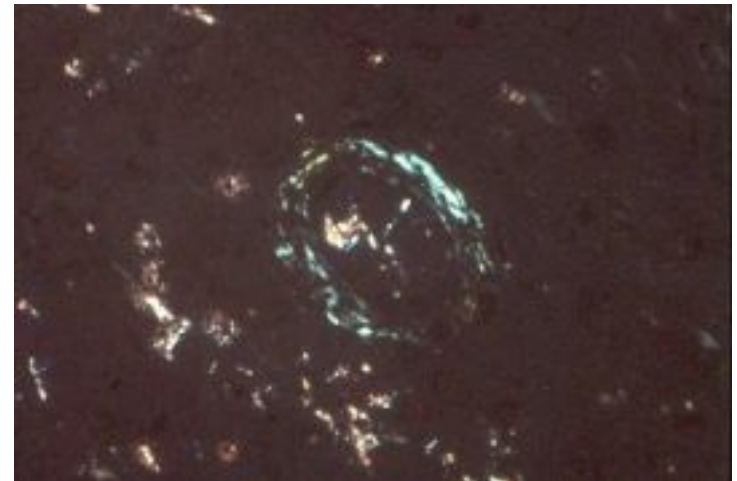
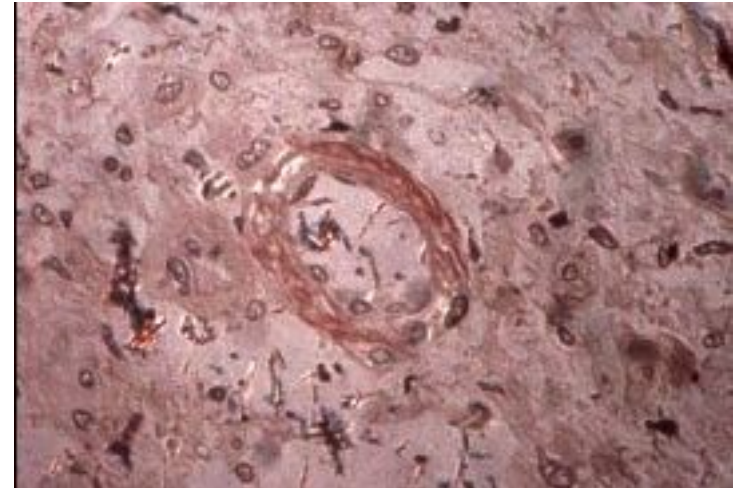


# AMILOIDOSI: DIAGNOSI

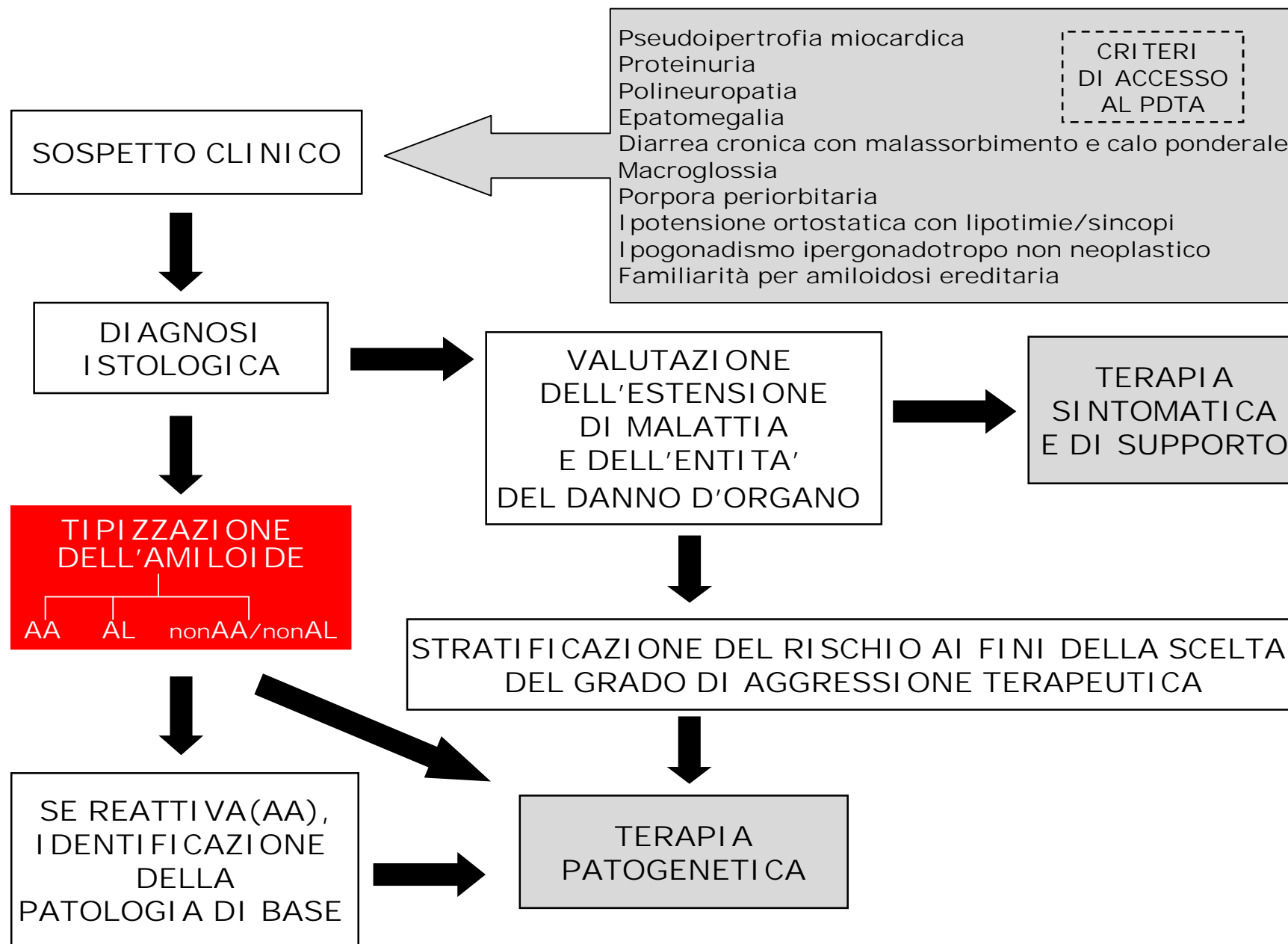
## La diagnosi è istologica

SEDI IDONEE PER BIOPSIA  
(in ordine crescente di invasività):

- GPO / midollo osseo
- TESSUTI  
(gh. salivari labiali – mucosa rettale)
- ORGANI COINVOLTI  
(rene – fegato – ecc.)



# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# 30 FORME DI AMILOIDOSI FINORA INDIVIDUATE

(da Sipe JD et al, Amyloid 2012 – modificata)

	PROTEINA	PRECURSORE AMILOIDE	SISTEMICA o LOCALIZZATA	SINDROME	ORGANI o TESSUTI COINVOLTI
1.	AL	Cat. leggere Ig	S,L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Rene, cuore, fegato, SNA, SNP
2.	AH	Cat. pesanti Ig	S,L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Rene, cuore, fegato, SNA, SNP
3.	AA	ApoAA sierica	S	Reattiva a flogosi cronica	Rene, fegato, SNA
4.	A 2M	2microglobulina, wild type 2microglobulina variante	S S	Acquisita (dializzato cronico) Familiare	Sistema muscolo-scheletrico SNA
5.	ALect2	Fatt. chemiot. leucocitario 2	S	Acquisita sporadica	Rene
6.	ATTR	Transtiretina wild type Transtiretina variante	S,L S	Acquisita senile Familiare (portoghese)	Cuore, distretti tenosinoviali SNP, cuore, SNA, occhio, leptomeninge
7.	AApoA-I	Apolipoprot A-I	S	Familiare	Fegato, rene, cuore, testicoli, SNP, laringe
8.	AApoA-II	Apolipoprot A-II	S	Familiare	Rene, cuore
9.	AApoA-IV	Apolipoprot A-IV	S	Sporadica senile	Rene, cuore
10.	AGel	Gelsolina	S	Familiare (finnica)	SNP, nervi cranici, cute, cornea
11.	ALys	Lisozima	S	Familiare	Rene, fegato, milza, coagulazione
12.	AFib	Catena alfa fibrinogeno	S	Familiare	Rene
13.	ACys	Cistatina C	S	Familiare (islandese)	SNC (emorragia cerebrale)
14.	ABri	ABriPP	S	Demenza familiare	SNC
15.	ADan	ADanPP	L	Demenza familiare	SNC
16.	A	A PP wild type A PP variante	L L	Malattia di Alzheimer Familiare	SNC SNC
17.	AprP	Proteina prionica wild type Proteina prionica variante	L L	Encef. spongiforme acquisita Encef. spongiforme familiare	SNC SNC
18.	ACal	Procalcitonina	L	Tumori tiroidei a cellule C	Tiroide
19.	AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	I. di Langherans; insulinomi	Pancreas
20.	AANF	Fatt. natriuretico atriale	L	Atri cardiaci	Cuore
21.	APro	Prolattina	L	Invecch. ipofisi; prolattinoma	Ipofisi
22.	AIns	Insulina	L	Iatrogena	Sedi di iniezione
23.	ASPC	Proteina surfactante polmone	L	Acquisita	Polmone
24.	AGal7	Galectina 7	L	Acquisita	Cute
25.	ACor	Corneodesmina	L	Acquisita	Epitelio corneale, follicoli piliferi
26.	AMed	Lactaderina	L	Senile	Aorta (media)
27.	AKer	Cherato-epitelina	L	Familiare	Cornea
28.	ALac	Lattoferrina	L	Familiare	Cornea
29.	AOaap	Odont.amelablast ass.prot	L	T. odontogeni di Pindborg	Mascella, mandibola
30.	ASem1	Semenogelina 1	L	Senile	Vescicole seminali



# 30 FORME DI AMILOIDOSI FINORA INDIVIDUATE

(da Sipe JD et al, Amyloid 2012 – modificata)

	PROTEINA	PRECURSORE AMILOIDE	SISTEMICA o LOCALIZZATA	SINDROME	ORGANI o TESSUTI COINVOLTI
1.	AL	Cat. leggere Ig	S,L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Rene, cuore, fegato, SNA, SNP
2.	AH	Cat. pesanti Ig	S,L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Rene, cuore, fegato, SNA, SNP
3.	AA	ApoAA sierica	S	Reattiva a flogosi cronica	Rene, fegato, SNA
4.	A 2M	2microglobulina, wild type 2microglobulina variante	S S	Acquisita (dializzato cronico) Familiare	Sistema muscolo-scheletrico SNA
5.	ALect2	Fatt. chemiot. leucocitario 2	S	Acquisita sporadica	Rene
6.	ATTR	Transtiretina wild type Transtiretina variante	S,L S	Acquisita senile Familiare (Dortoghesse)	Cuore, distretti tenosinoviali SNP, cuore, SNA, occhio, leptomeninge
7.	AApoA-I	Apolipoproteina I	S	Familiare	Fegato, rene, cuore, testicoli, SNP, laringe
8.	AApoA-II	Apolipoproteina II	S	Familiare	Rene, cuore
9.	AApoA-IV	Apolipoproteina IV	S	Familiare	Rene, cuore
10.	AGel	Gelsolina	S	Familiare	Rene, cuore, cute, cornea
11.	ALys	Lisozima	S	Familiare	Rene, cuore, milza, coagulazione
12.	AFib	Catena alfa fibrinogeno	S	Familiare	Rene, cuore
13.	ACys	Cistatina	S	Familiare	Rene, cuore
14.	ABri	Briapina	S	Familiare	Rene, cuore
15.	ADan	Danimone	S	Familiare	Rene, cuore
16.	A	A PP A PP variante	S	Familiare	Rene, cuore
17.	AprP	Proteina prionica Proteina prionica	S	Familiare	Rene, cuore
18.	ACal	Procalcitonina	S	Familiare	Rene, cuore
19.	AIAPP	Insulina	S	Familiare	Rene, cuore
20.	AANF	Fatt. natriuretico atriale	S	Familiare	Rene, cuore
21.	APro	Prolattina	S	Familiare	Rene, cuore
22.	AIns	Insulina	S	Familiare	Rene, cuore
23.	ASPC	Proteina surfactante polmone	S	Familiare	Rene, cuore
24.	AGal7	Galectina 7	L	Acquisita	Cute
25.	ACor	Corneodesmina	L	Acquisita	Epitelio corneale, follicoli piliferi
26.	AMed	Lactaderina	L	Senile	Aorta (media)
27.	AKer	Cherato-epitelina	L	Familiare	Cornea
28.	ALac	Lattoferrina	L	Familiare	Cornea
29.	AOaap	Odont.amelablast ass.prot	L	T. odontogeni di Pindborg	Mascella, mandibola
30.	ASem1	Semenogelina 1	L	Senile	Vescicole seminali

**NEW ENTRY !**

(Sipe JD et al - Amyloid 2014)

**31. AEnf enfurvitide L acquisita iatrogena**

# AMILOIDOSI: TIPIZZAZIONE

## **IMMUNOISTOCHIMICA CLASSICA (rene)**

ricerca catene kappa o lambda, proteina AA, componente P, TTR

- SU CONGELATO (IF)
- SU FISSATO in paraffina o resine epossidiche

## **TRATTAMENTO CON PERMANGANATO DI POTASSIO DEI PREPARATI COLORATI CON ROSSO CONGO**

amiloidosi AA → permanganato-sensibile (tutte le altre permanganato-resistenti)

**IMMUNOISTOCHIMICA ULTRASTRUTTURALE (rene, GPO):** aiuta anche a individuare quella quota di amiloidosi AL con catene leggere non riconosciute dagli antisieri standard.

## **STUDIO PROTEOMICO BASATO SULLA SPETTROMETRIA DI MASSA**

- su grasso periombelicale
- dopo microdissezione laser dei depositi presenti nelle biopsie tissutali

# AMILOIDOSI: TIPIZZAZIONE

La tipizzazione può essere considerata corretta quando ricorra una delle seguenti eventualità:

- riscontro di positività per la componente P (componente comune a tutti i tipi di amiloide) e per la componente A = **amiloidosi AA**;
- riscontro di positività per la componente P (componente comune a tutti i tipi di amiloide) e per catene leggere kappa oppure lambda = **amiloidosi AL**;
- riscontro di positività per la componente P (componente comune a tutti i tipi di amiloide) e per TTR, in presenza di mutazioni del gene per la transtiretina = **amiloidosi familiare da TTR mutata**;
- riscontro di positività per la componente P (componente comune a tutti i tipi di amiloide) e per TTR in assenza di mutazioni del gene per la transtiretina = **amiloidosi senile da TTR "wild type"**;
- riscontro di positività per la componente P (componente comune a tutti i tipi di amiloide) e negatività per componente A, catene leggere e TTR = **amiloidosi da altro precursore proteico**.

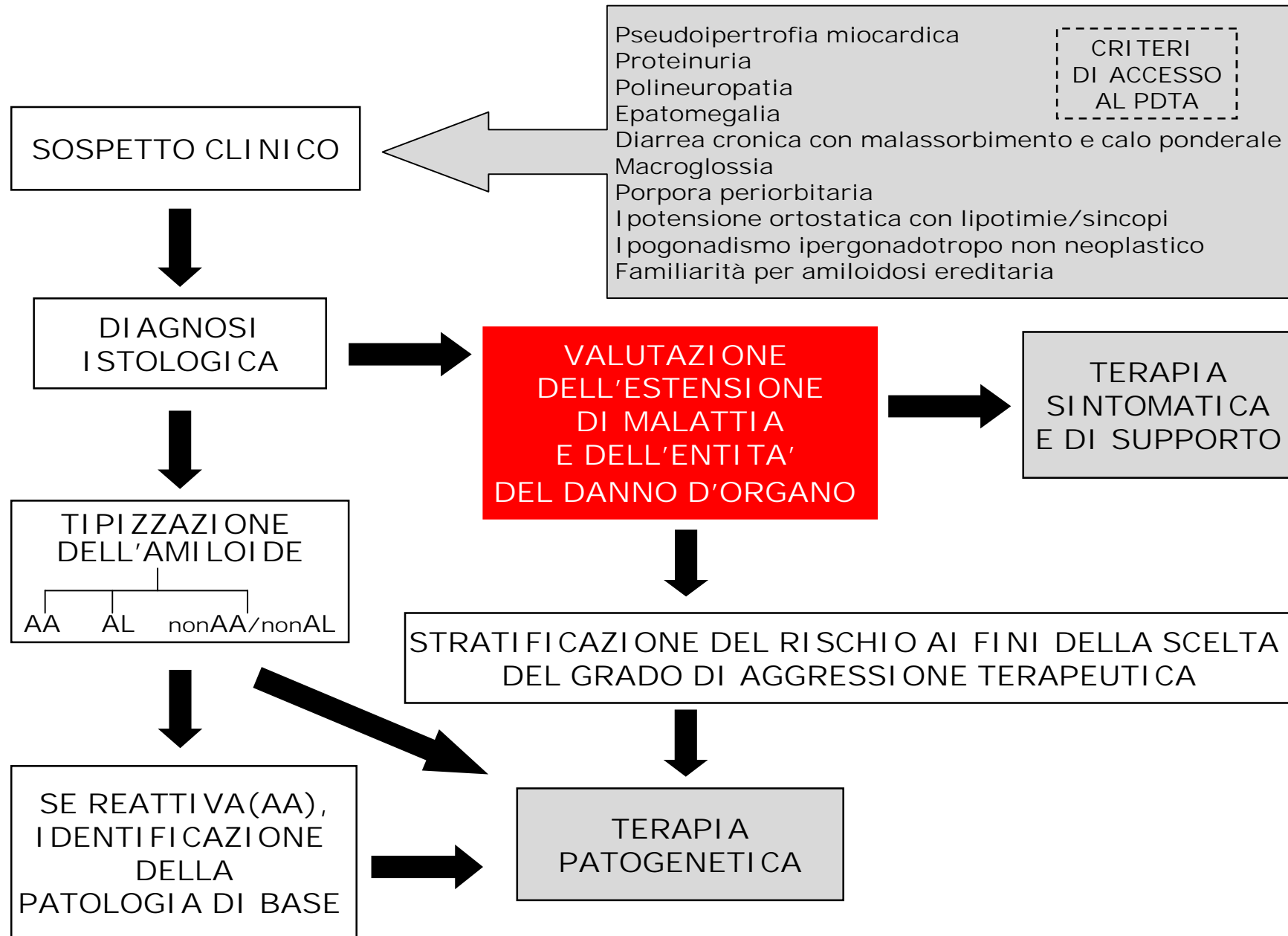
In quest'ultimo caso l'identificazione della proteina amiloidogenica può essere effettuata:

- mediante microdissezione laser dei depositi e successiva analisi proteomica basata sulla spettrometria di massa
- mediante indagine genetica (ricerca delle mutazioni di altre proteine amiloidogenetiche)

# **INDAGINI GENETICHE PER LE PRINCIPALI FORME DI AMILOIDOSI FAMILIARE SISTEMICA**

<b>Proteina mutata</b>	<b>Trasmissione</b>	<b>Principali organi coinvolti e manif. cliniche</b>	<b>Sede di esecuzione del test genetico</b>
<b>Transtiretina</b>	<b>AD</b>	<b>Sistema nervoso periferico,apparato cardiovascolare, apparato gastroenterico, rene (in alcune mutazioni)</b>	<b>AOU Città della Salute e della Scienza Istituto Auxologico Piancavallo</b>
<b>Apolipoproteina AI</b>	<b>AD</b>	<b>Sistema nervoso periferico, rene, fegato, cuore, laringe, cute. Lo spettro del coinvolgimento d'organo è variabile a seconda del tipo di mutazione</b>	<b>AOU Città della Salute e della Scienza</b>
<b>Gelsolina</b>	<b>AD</b>	<b>Sistema nervoso periferico, cornea</b>	<b>Istituto Auxologico Piancavallo</b>
<b>Cistatina C</b>	<b>AD</b>	<b>Emorragie cerebrali</b>	<b>Istituto Auxologico Piancavallo</b>
<b>Fibrinogeno A</b>	<b>AD</b>	<b>Rene, sistema nervoso periferico</b>	<b>AOU Maggiore della Carità di Novara</b>
<b>Lisozima</b>	<b>AD</b>	<b>Rene, fegato, milza, coagulazione</b>	<b>AOU Maggiore della Carità di Novara</b>
<b>Apolipoproteina AII</b>	<b>AD</b>	<b>Rene, cuore</b>	<b>AOU Maggiore della Carità di Novara</b>

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# AMILOIDOSI: QUADRI CLINICI

**Sintomi aspecifici:** astenia - calo ponderale

**Sintomi tipici, ma rari:** macroglossia - ecchimosi periorbitarie

**Sintomatologia d'organo:**

60-70%



30-40%



10-20%



5-15%



4-7%



**Altri settori talora coinvolti:**

TESSUTI MOLLI

CUTE e ARTICOLAZIONI

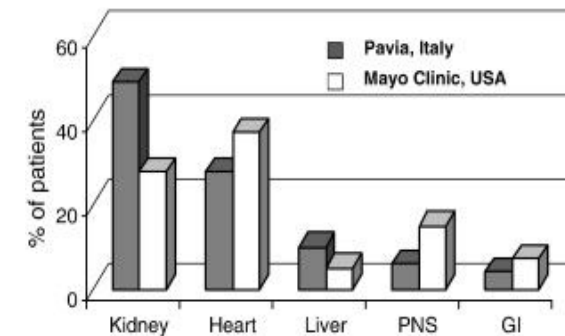
MILZA

SNA (ipotensione ortostatica – impotenza – alterata motilità intestinale)

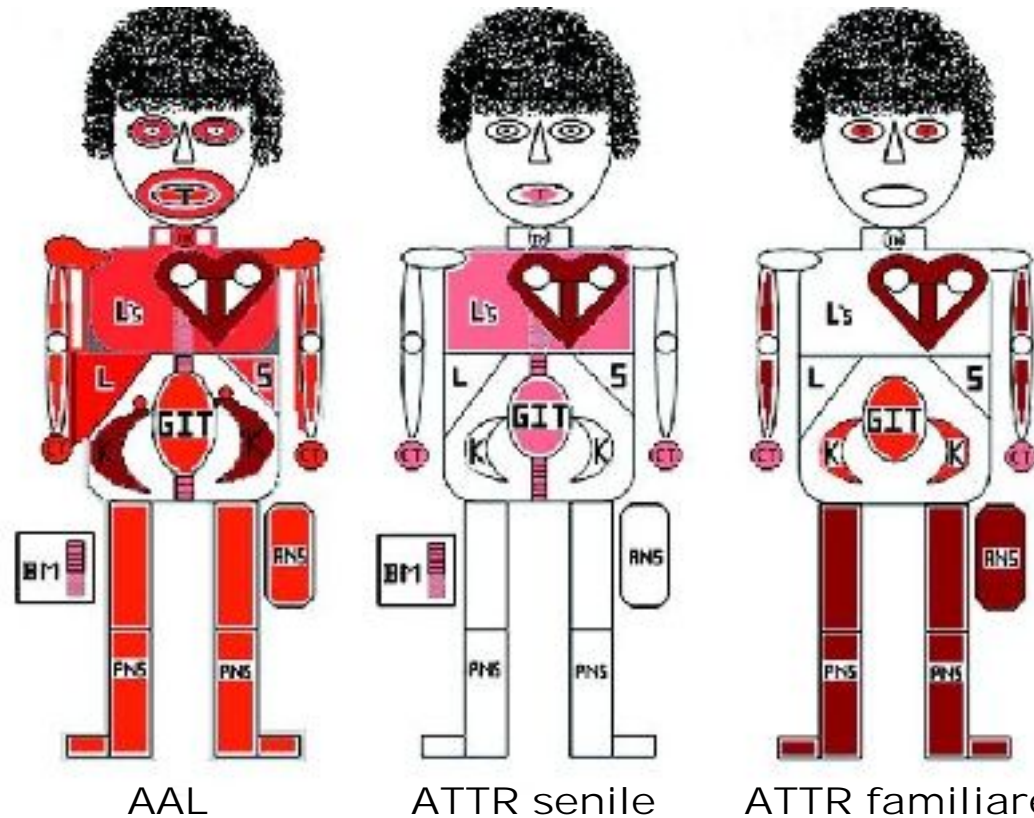
COAGULAZIONE (deficit fattore X)

POLMONE

**N° organi coinvolti:** 1 org. (25%) - 2 org. (25%) - 3 o più org. (50%)



# SEDI PREFERENZIALMENTE COINVOLTE NELLE DIVERSE FORME DI AMILOIDOSI



Dubrey S W et al. Heart 2011;97:75-84

ANS = sistema nervoso autonomo    PNS = sistema nervoso periferico    BM = midollo osseo    CT = tunnel carpale  
GIT = tratto gastroenterico    L's = polmoni    H = cuore    K = rene    L = fegato    S = milza    T = lingua    TH = tiroide

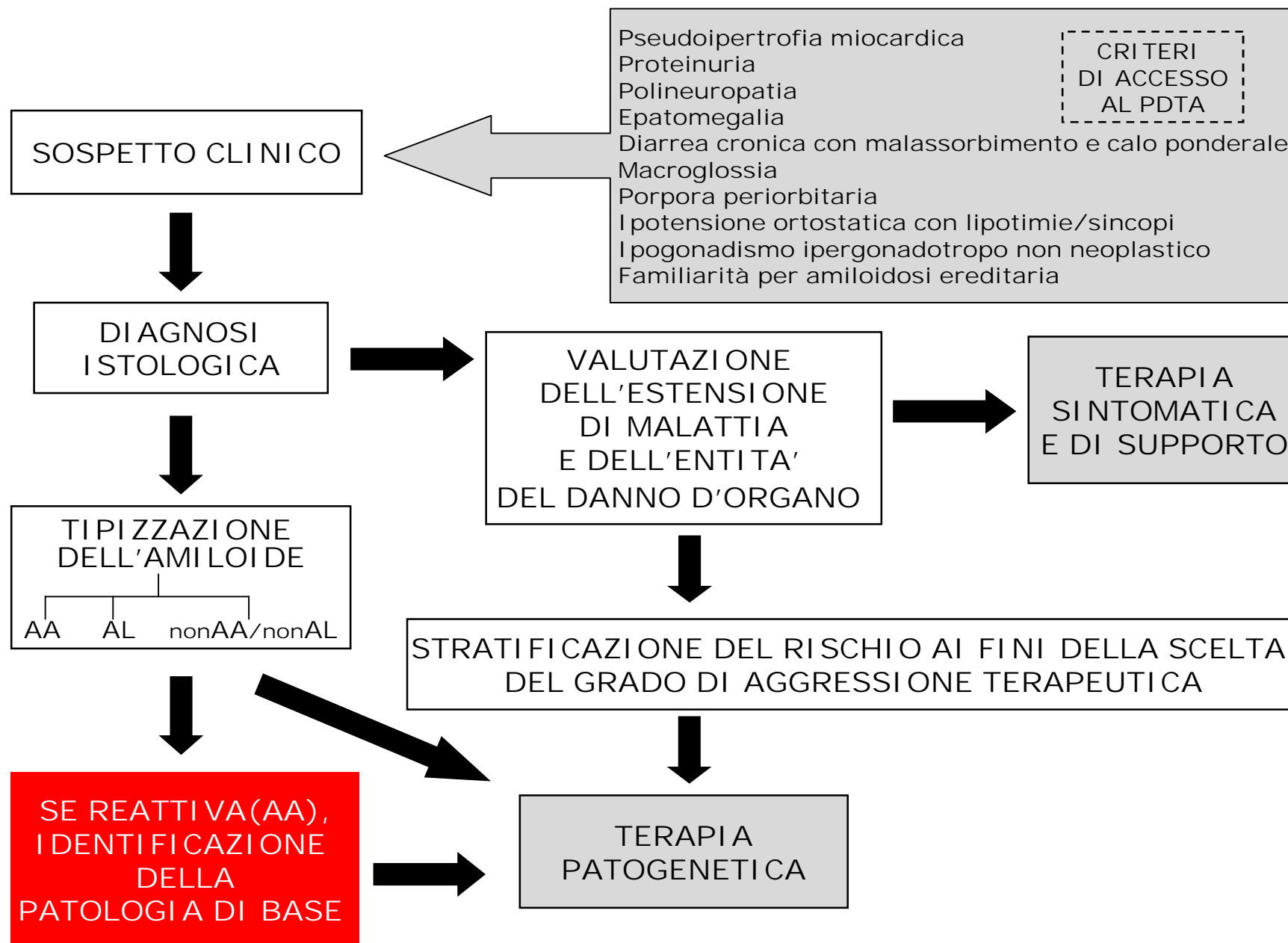
# VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DI MALATTIA E QUANTIFICAZIONE DEL DANNO D'ORGANO

ORGANO/APPARATO	SINTOMI CLINICI	PARAMETRI LABORATORISTICI	ESAMI STRUMENTALI
Aspetti ematologici (AL)		QPE siero e urine, sFLC con ratio /	aspirato midollare
Aspetti sierologici (AA) (A 2M)	legati a malattia di base s. del tunnel carpale artrite - cisti ossee	SAA, PCR 2microglobulina	Rx, TC, RM
Rene	edemi	creatinina, GFR, proteinuria 24h	ecografia
Cuore	astenia - affaticamento dispnea - edemi	BNP/NTproBNP, troponine	ECG, ECG holter, ecocardio, cardioRM, Tc99DPD-scinti
Sist. nervoso perif. e aut.	parestesie arti inferiori ipotensione ortostatica disfunzione erettile gastroparesi - diarrea		EMG Prove disautonomiche
Fegato	epatomegalia	ALT, AST, ALP	ecografia, fibroscan
Apparato digerente	macroglossia - nausea vomito - calo ponderale		
Apparato riprod. maschile	sterilità	testosterone, SHBG, FSH, LH	
Crasi ematica e coagulazione	astenia, emorragie	emocromo, PT, PTT, fattore X	





# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# MALATTIE ASSOCIATE ALLO SVILUPPO DI AMILOIDOSI AA

*(da Obici L et al, SMW 2012 - modificata)*

## ARTRITI INFIAMMATORIE

Artrite reumatoide  
Spondilite anchilosante  
Morbo di Still dell'adulto  
Artrite idiopatica giovanile  
Artrite psoriasica  
Gotta

## MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

Morbo di Crohn  
Rettocolite ulcerosa

## IMMUNODEFICIENZE EREDITARIE E ACQUISITE

Immunodeficienza comune variabile  
Ipogammaglobulinemia  
Agammaglobulinemia X-linked  
Neutropenia ciclica  
HIV/AIDS

## ALTRE

Obesità (?)  
Sarcoidosi  
Sindrome SAPHO  
Sindrome di Schnitzler

## MALATTIE NEOPLASTICHE

Malattia di Castleman  
Linfoma di Hodgkin  
Macroglobulinemia di Waldstrom  
Leucemia a cellule capellute  
Adenoma epatico  
Carcinoma a cellule chiare del rene  
Adenocarcinoma del polmone  
Adenocarcinoma dell'intestino  
Mesotelioma

## INFEZIONI CRONICHE

Bronchiectasie infette  
Ostemielite  
Tubercolosi  
Pielonefrite cronica  
Lebbra  
Morbo di Whipple  
Ulcere cutanee croniche  
Epatite B (?)

## SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE

Febbre familiare mediterranea  
TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)  
Sindrome di Muckle-Wells  
Sindrome NOMID/CINCA  
Sindrome da IperIgD

## VASCULITI SISTEMICHE

Malattia di Behçet  
Poliarterite nodosa  
Arterite a cellule giganti  
Arterite di Takayasu  
Polimialgia reumatica

## CONDIZIONI PREDISPONENTI LO SVILUPPO DI INFEZIONI CRONICHE

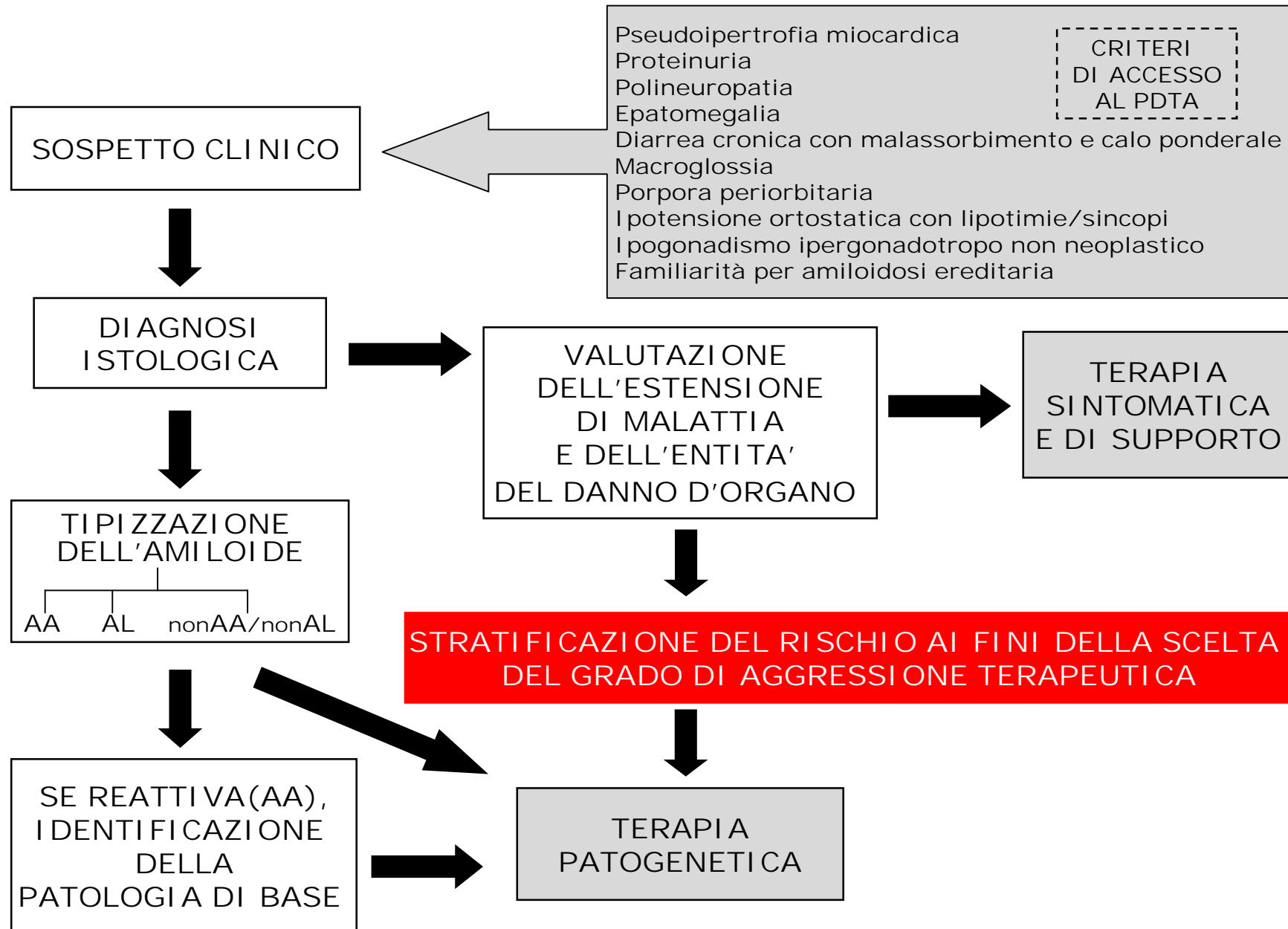
Fibrosi cistica  
Epidermolisi bullosa  
Consumo di droghe endovena  
By-pass digiuno-ileale  
Paraplegia

**NOTA:** si rammenta che, al momento, le forme di amiloidosi AA non rientrano nell'elenco delle malattie rare esentabili con il codice RCG 130 .

# SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE E GENI COINVOLTI

Patologia	Gene	Trasmissione	Amiloidosi	Clinica	Terapia	Sede test genetico
FMF (febbre familiare mediterranea)	MEFV	AR (però la malattia può insorgere nel 10% degli eterozigoti)	11%	Attacchi febbrili di 1-4 giorni accompagnati da algie addominali (peritonite), dolori toracici (pleurite), monoartriti ed eritema "erisipela like" Possono associarsi anemia da malattia cronica, splenomegalia, algie da sforzo agli arti inferiori.	Colchicina, IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	AOU Città della Salute e della Scienza
TRAPS (TNF receptor associated periodic syndrome)	TNFRSF1A	AD	14-25%	Attacchi febbrili di più di 1 settimana. Possono essere presenti eritemi "erisipela like" migranti, dolore agli arti, dolore addominale (peritonite), dolore toracico (pleurite), artrite delle grosse articolazioni, congiuntivite, edema periorbitale. Possono associarsi a anemia da malattia cronica e splenomegalia.	Steroidi, TNF bloccanti, IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	AOU Città della Salute e della Scienza
FCAS (s. fam. assoc. al freddo)	NLRP3	AD	Rara	Attacchi orticarioidi secondari all'esposizione al freddo, non sempre associati a febbre. Può presentare i segni e i sintomi della MWS.	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
S. di Muckle Wells	NLRP3	AD (presenza di cluster familiari)	33%	Gli attacchi febbrili durano 1-3 giorni. Si associano rash orticarioidi, congiuntivite, dolori addominali, artralgie. Cronicamente può svilupparsi sordità sensineurale, amiloidosi e rash cutanei anche in assenza di febbre.	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
NOMID/CINCA	NLRP3	AD (possibile presentazione sporadica)	Rara	Episodi febbrili di breve durata con sintomi di lunga durata o cronici quali i rash orticarioidi. Cronicamente possono svilupparsi meningiti asettiche, ritardo mentale, sordità, papilledema, uveiti, congiuntiviti, artriti delle grosse articolazioni, contratture muscolari	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
FCAS2	NLRP12	AD	Non descritta			Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
S. da IperIgD	MVK	AR	Molto rara	Attacchi febbrili di 3-7 giorni accompagnati da rash cutanei maculo-papulari, adenomegalia cervicale, artralgie, poliartrite simmetrica, peritonite e diarrea.	Steroidi, IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	AOU Città della Salute e della Scienza
PAPA s.	PSTPIP1/CD2BP	AD	Non descritta	Rash papulopustolari episodici posttraumatici che evolvono in pochi giorni verso ulcere necrotiche; pustole acneiformi episodiche; artiti episodiche.		Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
DIRA	IL1RN	AR	Non descritta	Episodi afebrili caratterizzati da rash pustolari ittiosiformi e da lesioni osteolitiche multifocali	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
S. di Schnitzler	Non noto			Febbri episodiche di 1-2 giorni di durata, rash orticarioidi, artralgie o artiti. Nel cronico possono svilupparsi linfoadenopatie, splenomegalia, algie ossee, gammopatia monoclonale IgM	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab), steroidi	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
S. di Majeed	LPIN2	AR		Febbri episodiche di 1-3 giorni di durata. Nel cronico possono svilupparsi osteomieliti ricorrenti multifocali sterili che provocano dolore osseo e gonfiore degli arti, anemia diseritropoietica.	IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab), steroidi	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
S. di Blau	NOD2	AD		Presenza di episodi occasionali di febbre, rash cutanei, artrite e uveite. Nel cronico possono svilupparsi granulomi epatici, danni cardiaci e renali, neuropatia dei nervi cranici.	Steroidi, TNF bloccanti, IL-1 bloccanti (Anakinra, Kanakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLE FORME AL

(Palladini G et al. Curr Opin Oncol 2011)

## Basso rischio

Devono concomitare tutte le seguenti condizioni:

- età 65 anni,
- cTnT (o cTnI) e NT-proBNP entro i limiti,
- FE >45%,
- PA sistolica in ortostatismo >90 mmHg,
- DLCO >50%,
- ECOG performance status <3,
- eGFR >50 mL/min

## Rischio intermedio

Tutti i pazienti che non rientrano nei criteri per il rischio basso o alto.

## Alto rischio

E' sufficiente che sia soddisfatta una delle seguenti condizioni:

- cTnI >0.1 ng/mL (o cTnT >0.035 ng/mL) e NT-proBNP > 332 ng/L,
- ECOG performance status  $\geq 3$  non dovuto a interessamento del sist. nervoso periferico.

Grado	ECOG performance status secondo Oken MM et al, 1982.
0	Completamente attivo, in grado di eseguire senza restrizioni tutte le prestazioni pre-malattia.
1	Restrizioni nelle attività fisicamente faticose, ma deambulante e in grado di svolgere lavoro leggero o di natura sedentaria (ad esempio lavori leggeri di casa, lavoro d'ufficio).
2	Deambulante e in grado di aver cura della propria persona, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa; in piedi e in giro per oltre il 50% delle ore di veglia.
3	Solo parzialmente in grado di aver cura della propria persona; costretto a letto o sulla sedia più del 50% delle ore di veglia.
4	Completamente disabile. Non in grado di aver cura della propria persona. Totalmente costretto a letto o in poltrona.
5	Morto.

# STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLE FORME AL (Kastritis & Dimopoulos, BJH 2015)



Evaluation of risk in patients with AL amyloidosis based on Mayo staging system based on NTproBNP and cTnT (Dispenzieri *et al*, 2004) and the revised system based on NTproBNP, cTnT and dFLC (Kumar *et al*, 2012a).

	Stage	% of patients with AL amyloidosis	Median survival (Months)
Good/Low risk	Mayo stage I	15–20%	26–94
	Modified Mayo stage I		
Intermediate risk	Mayo stage II	25–30%	12–40
	Modified Mayo stage II or some III		
High risk	Mayo stage III	25–30%	9–26
	Modified Mayo stage III, some IV and few II		
Very high risk	Mayo stage III with NTproBNP > 8500 pg/ml	10–15%	3–6
	Modified Mayo stage IV and some III		

Mayo stage I: NTproBNP < 332 pg/ml & cTnT < 0.035 ng/ml (or cTnl < 0.1 ng/ml).

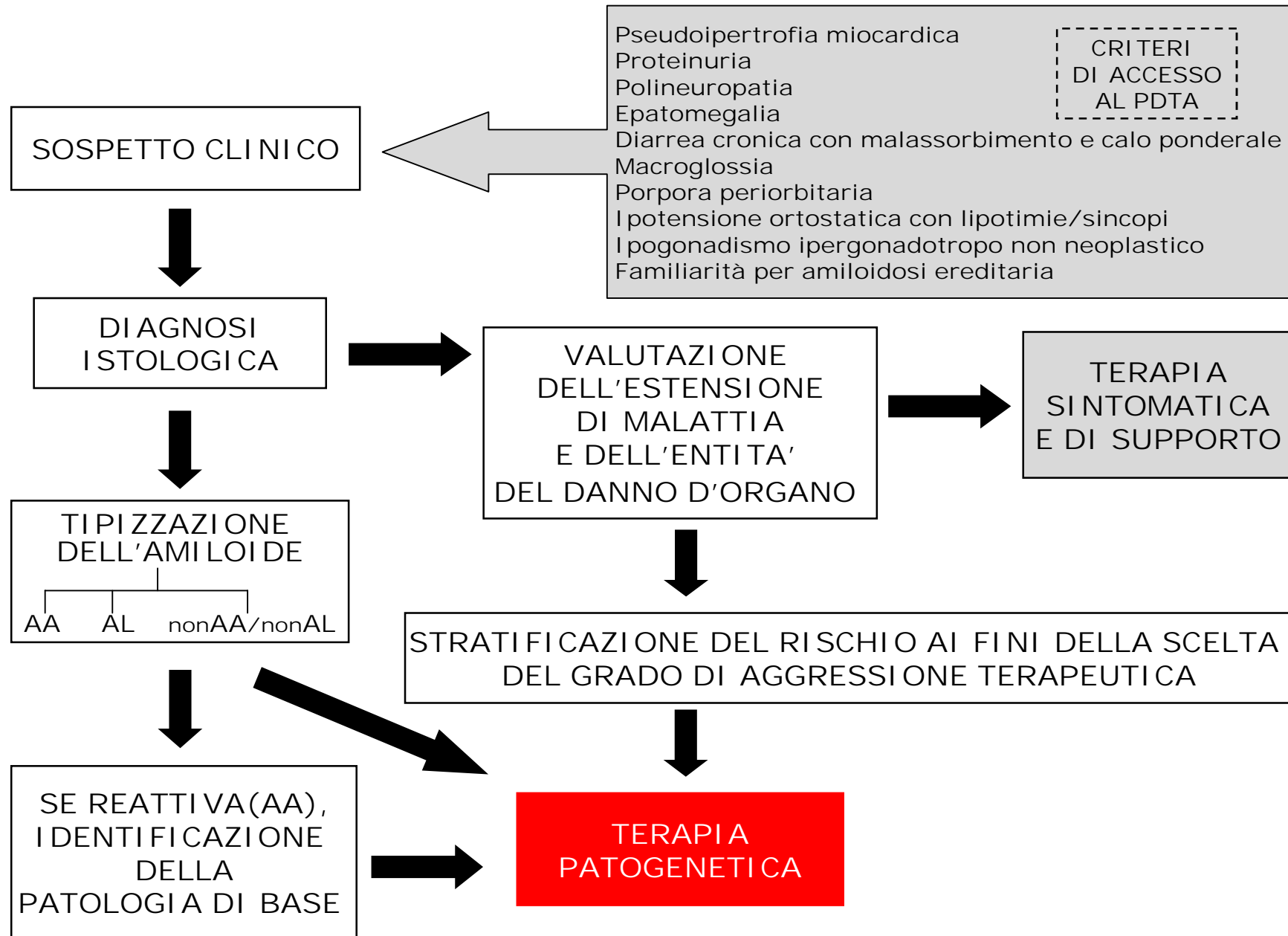
Mayo stage II: NTproBNP ≥ 332 pg/ml or cTnT ≥ 0.035 ng/ml (or cTnl ≥ 0.1 ng/ml).

Mayo stage I: NTproBNP ≥ 332 pg/ml & cTnT ≥ 0.035 ng/ml (or cTnl ≥ 0.1 ng/ml).

**Modified Mayo stage: Assign 1 point for each of: cTnT ≥ 0.025 ng/mL, NT-ProBNP ≥ 1,800 pg/ml, and dFLC ≥ 180 mg/l); this results in four stages (I, II, III and IV) with scores of 0, 1, 2, and 3.**

cTnT, cardiac troponin; dFLC, difference of involved and uninvolved light chain; NTproBNP, N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide.

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# TERAPIE ANTI-AMILOIDE (Sayed RH et al. Kidney Int 2014)

## A. TERAPIA PATOGENETICA (INIBIZIONE SINTESI DEL PRECURSORE)

1. **FORME AL (immunoterapie):** desametasone, alchilanti, inibitori proteasoma, immunomodulatori, ASCT
2. **FORME AA (eradicazione del processo amiloidogenetico):**
  - flogistico (clorambucil, colchicina, Ab monoclonali antiTNF e antiIL-1)
  - infettivo (antibiotici, antitubercolari)
  - neoplastico (asportazione della neoplasia)
3. **FORME familiari (ATTR – AFib):** trapianto di fegato.

## B. TERAPIA MIRATA SULLLE FIBRILLE

### STABILIZZATORI DEL PRECURSORE (ATTR)

Diflunisal (Dolobid®) – Tafamidis (Vyndaqel®)– EGCG (Epinerve®)

### INIB. FIBRILLOGENESI (amiloAA: azione su legame GAGs-SAA)

Eprodisato (Fibrillex®)

### DISTRUTTORI DELLE FIBRILLE (AL e ATTR)

Iododoxorubicina – Doxiciolina (Bassado®)

### SILENZIATORI GENICI (blocco translaz./trascriz. proteica nella ATTR)

Antisense oligonucleotides (ASOs) - Small interfering RNA (siRNAs)

### TERAPIE ANTI-SAP e ANTI-FIBRILLA (tutte le forme)

CPHPC + Ab anti-SAP - NEOD001

NEW!



# TERAPIA PATOGENETICA – FORME AL

---

<b>Pz a basso rischio</b>	induzione: CyBorDex cicli 28 giorni eventuale successivo autotrapianto con Mel200
<b>Pz a rischio intermedio</b>	ter. convenz. M-DEX cicli 28 giorni alternative VMP cicli di 28-35 giorni BMDEX cicli di 28-42 giorni VD cicli 21-35 giorni
<b>Pz ad alto rischio</b>	ter. convenz. M-DEX attenuato cicli di 28 giorni alternative BMDEX attenuato cicli di 28-35 giorni

---

Ogni chemioterapia ciclica va proseguita fino al raggiungimento di una delle seguenti condizioni:

- remissione completa dopo il 4° ciclo
  - risposta parziale molto buona o remissione parziale con risposta d'organo
  - completamento del 9° ciclo
  - refrattarietà (no risposta)
  - esaurimento della risposta tra un controllo e il precedente
  - tossicità inaccettabile
- 

## Pz recidivi

Nelle recidive a più di 3 mesi dalla fine del trattamento → ripetere lo schema di prima linea

Se non possibile o se recidiva a meno di 3 mesi → trattare come i refrattari

---

<b>Pz refrattari</b>	<u>se prima linea con:</u>	<u>terapia suggerita per seconda linea:</u>
	ASCT	BDex, TalDex
	CyBorDex + ASCT	LenDex
	BMDEX	LenDex
	M-DEX	CyBorDex
	CyBorDex	ASCT (se eligibili), M-DEX, CTD

---

# TERAPIA PATOGENETICA – FORME AL



- non più 3, ma 4 classi di rischio e distinzione presenza/assenza neuropatia  
(Mayo Clinic → Kastritis & Dimopoulos, BJH 2015)
- approccio terapeutico simil-linfoma nelle forme IgM-correlate
  - desametasone rituximab ciclofosfamide (DRC)
  - rituximab ciclofosfamide vincristina e prednisone (R-COP)
  - bendamustina rituximab
- bortezomib sc      probabilmente stessa efficacia con minor neurotossicità
- nuovi inibitori proteasoma
  - ixazomib → uso orale in studio fase 1 su pz recidivi o refrattari ( risposta ematologica 52%, nel 100% dei pz bortezomib-naive e nel 38% di quelli già bortezomib-esposti)
  - carfilzomib → farmaco ev di seconda generazione non neurotossico, ma cardiottossico!  
in studio fase 1 su pz recidivi o refrattari risposta ematologica 78%
- daratumumab      promettente Ab monoclonale con potente attività anti-mieloma

# TERAPIA PATOGENETICA – FORME AL

(Kastritis & Dimopoulos, BJH 2015)

Table VI. Risk-adapted treatment strategy for patients with AL amyloidosis.

Risk category	Primary options	Secondary options
Stage I, PS 0-1, eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , age < 65 years	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 HDM with ASCT (induction with bortezomib-based therapy before HDM may be considered)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VCD</li> <li>2 BMDex</li> <li>3 MDex</li> <li>4 Lenalidomide-based</li> </ol>
Stage II/III with NTproBNP <5000 ng/l and cTnT < 0.06 ng/l* PS 0-1, eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , no neuropathy, age < 65 years	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 HDM with ASCT (if experienced centre)</li> <li>2 VCD (full or adjusted dose)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 BMDex</li> <li>2 MDex</li> </ol>
Stage I/II, NTproBNP <5000 ng/l, PS 0-1, no neuropathy, age > 65 years	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VCD (full or adjusted dose)</li> <li>2 BMDex</li> <li>3 MDex</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Lenalidomide-based</li> </ol>
Stage II, NTproBNP >5000 ng/l but <8500 ng/l, PS 1-2, age > 65 years	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VCD (adjusted dose)</li> <li>2 BMDex (adjusted dose)</li> <li>3 MDex (full Dex dose)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VD (adjusted dose)</li> <li>2 MDex (adjusted Dex dose)</li> </ol>
Stage I/II, AL-related neuropathy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 MDex</li> <li>2 Lenalidomide-based</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VCD adjusted dose</li> </ol>
High risk: stage III (but NTproBNP <8500 ng/l)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 VCD adjusted dose</li> <li>2 BMDex (adjusted dose)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 MDex</li> </ol>
Stage III, NTproBNP >8500 ng/l, low SBP	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Low dose VCD (Consider in-hospital administration of therapy)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Low dose VD</li> </ol>

PS, performance status; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NTproBNP, N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide; cTnT, cardiac troponin; SBP, systolic blood pressure; ASCT, autologous stem cell transplantation; HDM, high dose melphalan; VD, bortezomib with dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; BMDex, bortezomib, melphalan, dexamethasone; MDex: melphalan, dexamethasone; Dex, dexamethasone.

# DEFINIZIONE DI RISPOSTA E PERIODICITA' DEI CONTROLLI

## Definizione di risposta ematologica

Risposta completa (CR): assenza di CM all'immunofissazione e presenza di normale rapporto  $\kappa/\lambda$  nelle sFLC.

Risposta parziale molto buona (VGPR): differenza tra la concentrazione delle catene leggere libere circolanti amiloidogeniche e non amiloidogeniche (dFLC =  $\kappa$  oppure  $\lambda$ ) <40 mg/L.

Risposta parziale (PR): riduzione di dFLC >50%.

Pazienti non responsivi: tutti quelli che non raggiungono uno dei suddetti criteri.

## Definizione di risposta d'organo

Rene: riduzione  $\geq 50\%$  della proteinuria (se era almeno 0.5 g/24h prima della terapia) in assenza di comparsa o progressione di insufficienza renale (definita come riduzione del eGFR  $\geq 25$  mL/min  $\times 1.73$  m<sup>2</sup> e aumento della sCr di almeno 0.5 mg/dL).

Cuore: riduzione di almeno due classi NYHA (in pz che erano in classe NYHA III o IV prima dell'inizio della terapia) e riduzione  $\geq 30\%$  e  $\geq 300$  ng/L del NT-proBNP (anche se i livelli di peptidi natriuretici sono correlati con il grado di congestione venosa polmonare e sistemica, con l'entità del GFR e anche con la **concomitante assunzione di thalidomide o derivati**). Ulteriori indici di buona risposta alla terapia sono anche la riduzione degli spessori parietali, l'aumento dei voltaggi dell'ECG basale e il miglioramento della funzione diastolica.

Fegato: almeno uno dei criteri tra riduzione  $\geq 2$  cm delle dimensioni del fegato alla TC o all'eco e riduzione  $\geq 50\%$  della ALP.

Sistema nervoso periferico e autonomo: non ci sono metodi validati (miglioramento VCNP?) per definire la risposta e la progressione di malattia.

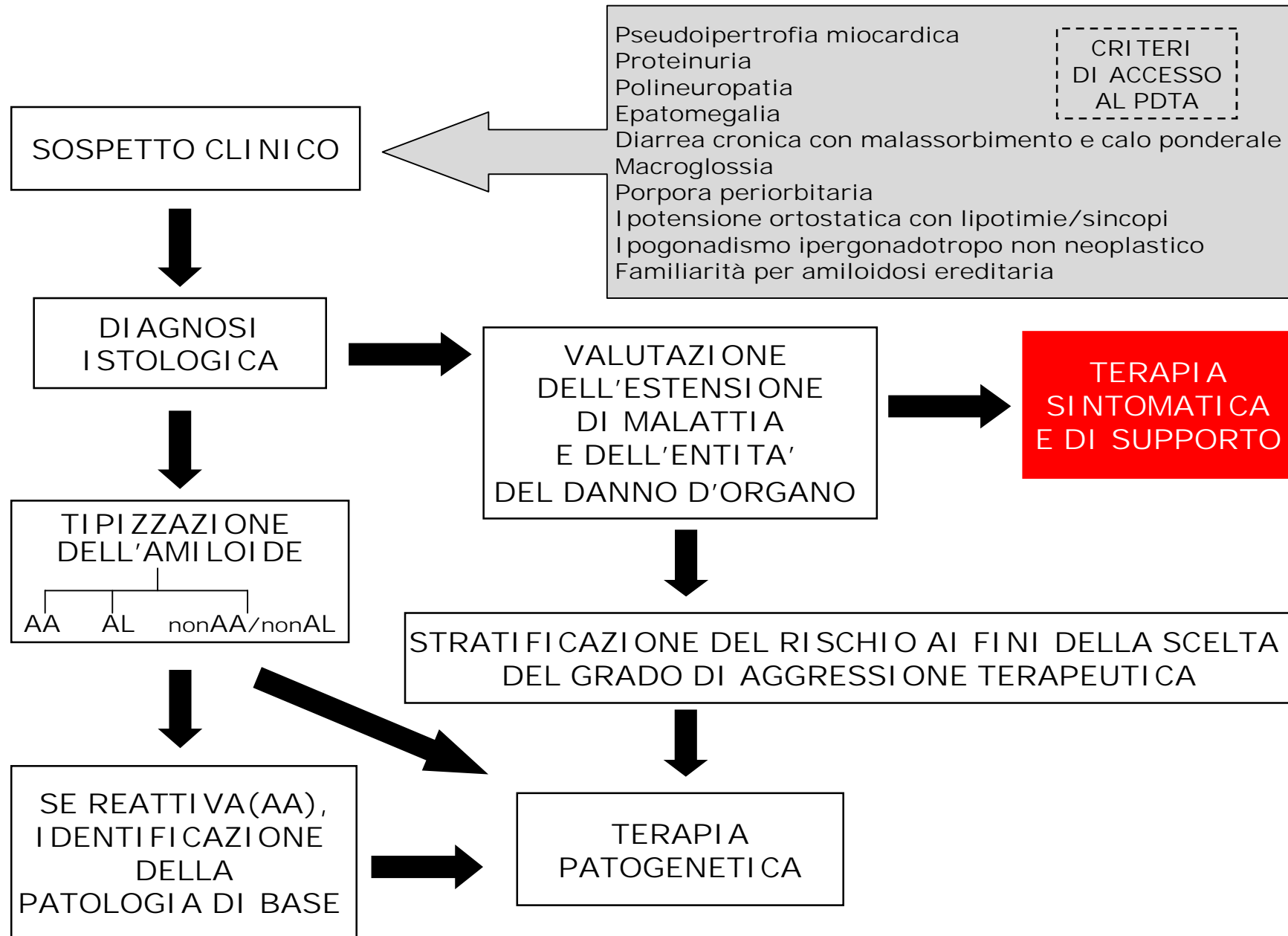
## Periodicità di esecuzione dei controlli

La valutazione della risposta alla terapia deve essere eseguita almeno ogni 2 cicli di trattamento oppure 3 mesi dopo ASCT.

Nei pz che hanno risposto alla terapia con una remissione completa, sono consigliati controlli ogni 4 mesi per i primi 3 anni e controlli annuali in seguito.

Nei pz con remissione parziale e risposta d'organo è preferibile proseguire sempre con controlli quadrimestrali.

# ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



# TERAPIA SINTOMATICA E DI SUPPORTO

## Terapia nefrologica conservativa e sostitutiva

S. nefrosica → restrizione sodica, cauto impiego diuretici e ACE-I o sartani a scopo antiproteinurico, albumina ev

Insuff. renale → terapia conservativa (chelanti del fosforo, vitamina D, allopurinolo, ESA, ecc.)

Uremia terminale → terapia dialitica sostitutiva o trapianto renale

## Terapia di supporto cardiologica

Amiloidosi cardiaca scompensata → diuretici e, in assenza di ipotensione ortostatica, cauto impiego di ACE-i o beta-bloccanti a basso dosaggio.

La digitale è controindicata (particolare affinità di legame con le fibrille di amiloide cui consegue abnorme sensibilità al farmaco e rischio di aritmie da sovradosaggio relativo); idem i calcio antagonisti non diidropiridinici.

Aritmie sopraventricolari → propafenone. Aritmie ventricolari complesse → amiodarone.

Nelle forme ipocinetiche → pace-maker con elevata soglia di stimolazione.

FA parossistica o permanente → coagulazione con attenzione all'indice di rischio sanguinamento

Nelle forme AL con coinvolgimento cardiaco severo e isolato, anche considerabile il trapianto cardiaco prima dell'avvio della chemioterapia.

**Diarrea** Octreotide da 0.05 mg sc due volte al dì, in base alla risposta, fino a un massimo di 0.1 mg per tre volte al dì.

## Supporto nutrizionale

**Ipotensione ortostatica** Calze elastiche di classe I e midodrina cloridrato (Gutron®) possono avere un ruolo.

**Neuropatia** Antinevralgici per la polineuropatia sensitiva (pregabalin, gabapentin); carbamazepina per il controllo delle disestesie e delle parestasie; trattamenti riabilitativi; fisiokinesiterapia per i deficit motori.

# IL TRAPIANTO D'ORGANO NELLE AMILOIDOSI

## RENE

**Il trapianto renale nell'amiloidosi è controverso** (assenza di Linee Guida specifiche al riguardo) per il rischio di perdita del rene da recidiva di malattia e per quello di progressione della stessa negli altri organi.

Tuttavia non c'è controindicazione assoluta al **trapianto da donatore deceduto, fattibile in selezionati casi di remissione e stabilità sia clinica che sierologica di malattia**; più discutibile il trapianto da donatore vivente.

Descritte **differenze di andamento anche in base al tipo di amiloidosi** (UK National Amyloidosis Centre 1978-2011):

- nell'AApo A-I sopravvivenza renale mediana >13 anni;
- nelle forme AA e AFib (trapianto effettuato solo nel 20% dei pz con ESRD) sopravvivenze mediane renali rispettivamente di 10.3 e 7.3 anni;
- nella AL sopravvivenza renale mediana di 5.8 anni (54-71% a 5 anni e 26% a 10 anni).

## CUORE

**Data la variabilità eziologica dell'amiloidosi e la frequente discrepanza tra danno d'organo e manifestazioni cliniche, non è possibile stabilire dei criteri generalizzati di idoneità al trapianto cardiaco** le cui indicazioni vanno collegialmente valutate (Heart-Team) caso per caso, privilegiando soprattutto i pz con malattia di base a prognosi a medio-lungo termine buona.

Nelle forme AL con buone prospettive di risposta alla terapia è l'unica speranza di vita (prima o dopo l'avvio della chemioterapia) per i pz con insufficienza cardiaca severa e isolata.

## FEGATO

**Il trapianto di fegato nell'ATTR val30met** è pratica consolidata ormai ventennale atta a abolire la produzione di TTR mutata (benefici meno evidenti nelle forme non-met30); tuttavia, anche arrestando così la progressione della neuropatia, sono descritti casi di progressione cardiaca, oculare e soprattutto endocranica.

La selezione del paziente da sottoporre a trapianto di fegato è pertanto di primaria importanza: **i candidati ideali sono i pazienti sintomatici** (non tutti i portatori di mutazioni amiloidogeniche della TTR svilupperanno infatti la malattia), **ma in fase precoce di malattia**. La presenza di rilevante interessamento cardiaco necessita di trapianto combinato fegato-cuore; la presenza di amiloidosi oculoleptomeningea già gravemente sintomatica sconsiglia il trapianto epatico.

**Anche l'AFib può costituire un'indicazione** al trapianto di fegato.

Nelle forme AL sopravvivenza del 33% a 1 anno e del 22% a 5 anni.