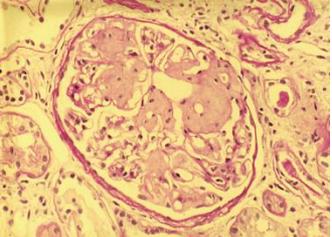




**Dott. Luca Besso**

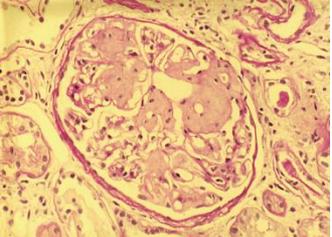


## *Amiloidosi e rene*

--> Il coinvolgimento renale è frequente

--> Spesso si tratta della maggior fonte e del più precoce segno di morbidità per gli individui affetti

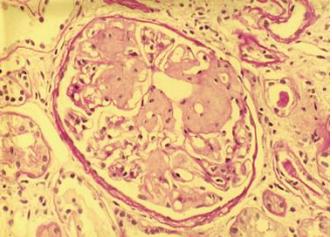
--> Se NON TRATTATA, l'amiloidosi renale evolve invariabilmente, ma con tempi diversi rispetto alle diverse forme, verso l'insufficienza renale avanzata e la necessità dialitica



# *Amiloidosi e rene*

## FORME CON COINVOLGIMENTO RENALE

<b>Malattia</b>	<b>Precursore</b>	<b>Altri organi oltre il rene</b>
<b>AL</b>	Catene leggere Ig	Cuore, fegato, app. GE, milza, SN, tess. molli, tiroide, surreni
<b>AH</b>	Catene pesanti Ig	Estremamente rara
<b>AA</b>	SAA	SNA, fegato, apparato GE, milza, tiroide
<b>Transtiretina</b>	Transtiretina	SN periferico, cuore, opacità vitreali (rene non tipico)
<b>Fibrinogeno A alfa</b>	Fibrinogeno A alfa	Fegato, rene, milza
<b>APO A I</b>	Apolipoproteina A1	Fegato, cuore, cute, laringe
<b>APO A II</b>	Apolipoproteina A2	Solo rene
<b>LISOZIMA</b>	Lisozima	Fegato, app. GE, milza, linfonodi, polmone, tiroide, gh salivari



# *Amiloidosi e rene*

## **PRESENTAZIONE CLINICA (1)**

--> **PATOLOGIA INFILTRATIVA:** *possibile ma incostante ingrandimento renale (l'assenza di ingrandimento renale non esclude il sospetto diagnostico)*

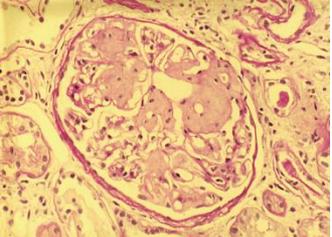
--> **PROTEINURIA:** segno cardine

--> può essere sub-nefrosica ma in genere supera abbondantemente 3 g/die

--> può raggiungere anche i 20-30 g/die

--> spesso associata a sindrome nefrosica conclamata

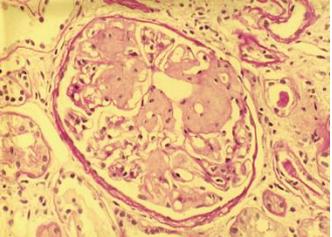
--> specie in fase iniziale è composta prevalentemente da proteine a basso peso molecolare (albumina)



## *Amyloidosis e rene*

### **PRESENTAZIONE CLINICA (2)**

- **IPOALBUMINEMIA:** Può raggiungere livelli estremamente bassi ( $< 1,5$  g/dl) come si riscontra solo in alcune forme di GN a lesioni minime
- **EDEMA:** spesso importante e refrattario ai diuretici
- **MICROEMATURIA:** frequente ma non costante
- **DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO**
- **SINDROME DI FANCONI**



# *Amyloidosis e rene*

## CORRELAZIONI ANATOMO-CLINICHE

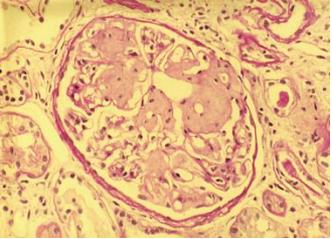
**COINVOLGIMENTO GLOMERULARE** → Proteinuria → **Sindrome Nefrosica**

**COINVOLGIMENTO TUBULO-INTERSTIZIALE**

- Proteinuria scarsa
- Contrazione funzionale più frequente, *tuttavia* evoluzione più lenta dell' I.R. rispetto alla deposizione glomerulare

**COINVOLGIMENTO VASCOLARE**

- Proteinuria scarsa
- Contrazione funzionale
- Ipertensione più frequente



# *Amioidosi e rene*

## CORRELAZIONI ANATOMO-CLINICHE (2)

**DIABETE INSIPIDO  
NEFROGENICO**



Deposizione di sostanza amiloide nel tessuto intorno al *dotto collettore* (ruolo del dotto collettore nel meccanismo di concentrazione-diluizione postulato proprio in un pz con questa alterazione patologica nel 1960)

**SINDROME DI  
FANCONI**

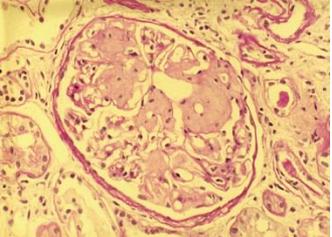


Segno precoce di coinvolgimento del *tubulo prossimale* in amilodosi AL, legato al danno da catene leggere filtrate

**NEFRITE TUBULO-  
INTERSTIZIALE**



Coinvolgimento limitato alla *midollare*, usualmente tipico dell'amilodosi familiare apo AI e in qualche caso di amilodosi AA

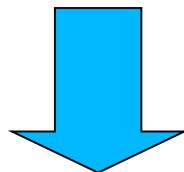


## *Aamiloidosi e rene*

- .-> Nell' amilodosi AL un coinvolgimento renale clinicamente evidente raggiunge il 40-50%**
- .-> Nell' amiloidosi AA può manifestarsi fino all'80% dei casi**
- .-> La biopsia renale è ancora fondamentale per la diagnosi complessiva e nella nostra esperienza non costituisce un rischio maggiore**

# Amiloidosi e rene

- SOTTODIAGNOSI DELLE FORME EREDITARIE : **PROBABILE**.  
PUO' ESSERE FAVORITA SE LA MALATTIA SI PRESENTA IN ETA'  
AVANZATA.  
PIU' FACILE CONFONDERLA CON  
**AMILOIDOSI AL.**
- IL 3 % DEGLI INDIVIDUI > 50 ANNI ED  
IL 5 % > 70 ANNI HANNO UNA **MGUS**



errore diagnostico, interpretati come amiloidosi AL  
casi di amiloidosi ereditarie

# *Amiloidosi e rene*

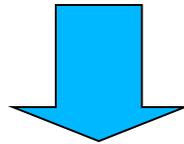
**SU 350 PAZIENTI CONSIDERATI AFFETTI DA AMILOIDOSI AL, IL 9,7 %  
AVEVA MUTAZIONI AMILOIDOGENICHE**

(Lachmann, 2002, N.Engl.J.Med).

- 18 erano per **fibrinogeno A, catena alfa**
- **13 per TTR**
- 1 per **lisozima**

# *Amiloidosi e rene*

- E' STATA DESCRITTA LA COESISTENZA DI FORMA EREDITARIA E DI FORMA AL.
- NEI CASI IN CUI NON SIA POSSIBILE TIPIZZARE IMMUNOISTOCHEMICAMENTE L'AMILOIDE, L'ANALISI GENETICA VA SEMPRE EFFETTUATA



non solo per impostazione programma terapeutico corretto, ma anche per evitare terapie tossiche.

# Amiloidosi e rene

## Amiloidosi AL

### PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE/NECESSITA' DIALITICA

(J.H.Pinney...J.D. Gilmore: Outcome in renal AL Amyloidosis after Chemotherapy, [www.jco.org](http://www.jco.org), Jan.10,2011)

- **Fattori associati:**
  - **contrazione funzionale alla diagnosi**
  - **ipoalbuminemia**
  - **proteinuria elevata**
- **Fattori che possono modificare l'andamento (923 pz.):**
  - **Risposta alla chemioterapia con FLC < 90% a sei mesi:**
    - **aumenta la probabilità di risposta renale di 4 volte rispetto a riduzione < 50%**
    - **riduce di oltre 3 volte la probabilità di progressione**
- **Sopravvivenza in dialisi (221 pz.):**
  - **Mediana totale > 36 mesi**
  - **Prima del 2002 < 30 mesi**
  - **Dopo il 2002 > 43 mesi**

# Amilodosi

## Identificazione morfologica

**Reazioni  
Istochemiche  
MO**

**Colorazione  
metacromatica  
con crystal violetto**

**Thioflavina T**

**Rosso Congo**

# Colorazioni istochimiche

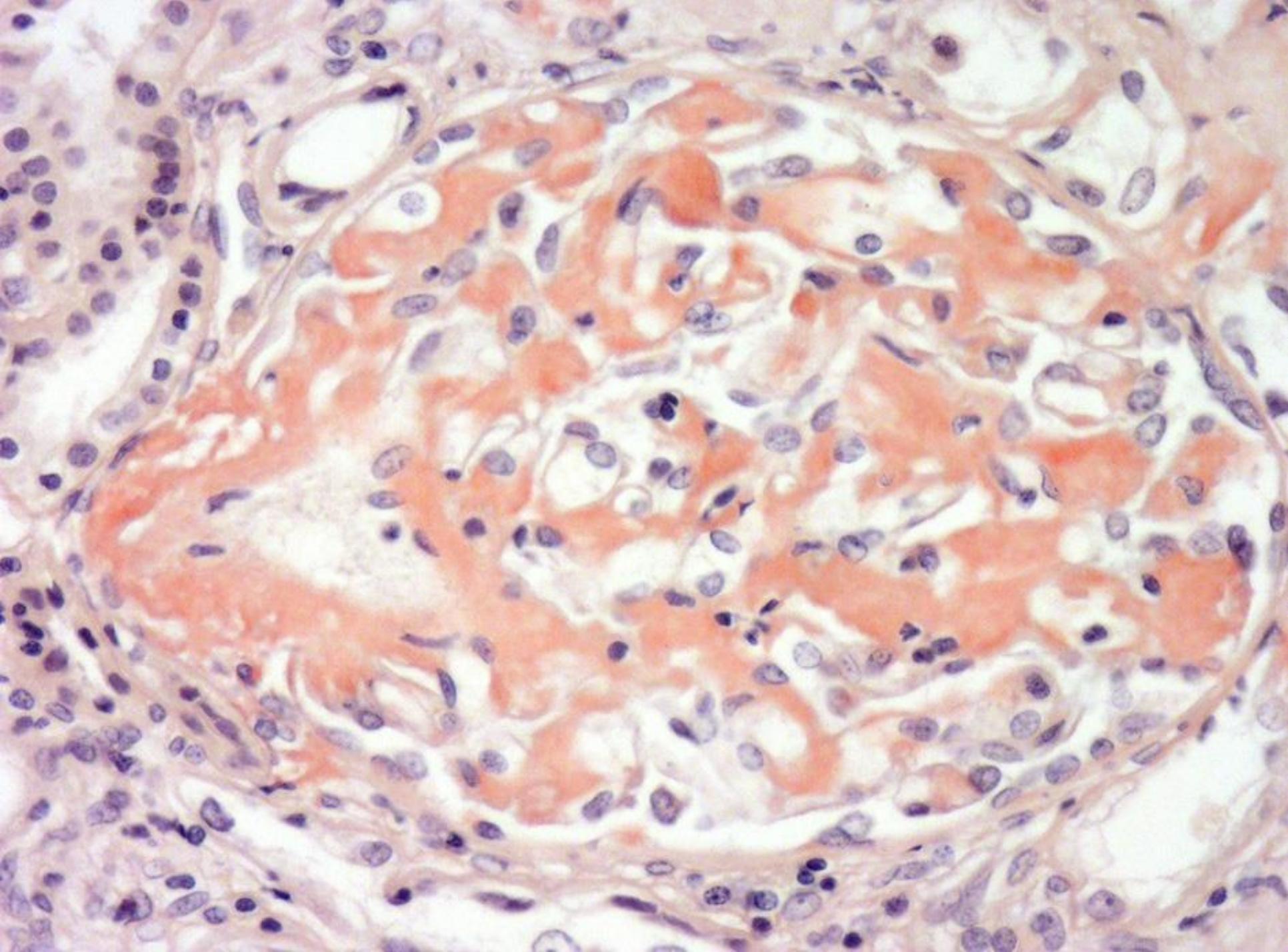
## Rosso Congo

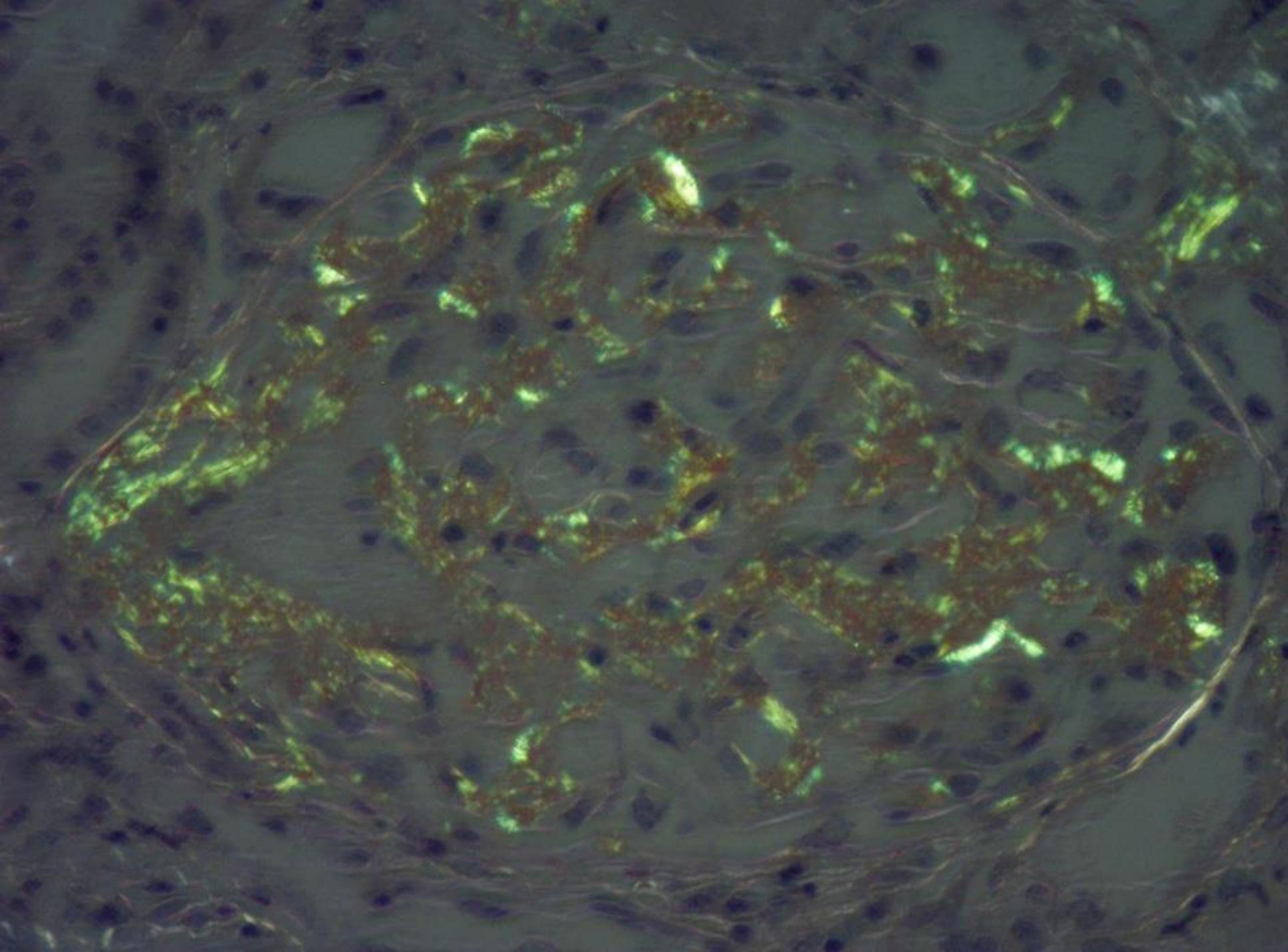
➤ Svantaggi: inserito nell'elenco dei Coloranti cancerogeni



Colorazione in automatico

➤ Vantaggi: buona certezza diagnostica se positiva con birifrangenza in luce polarizzata, stabilità dei preparati





# Documentazione *bioptica* dei depositi di amiloide

## Grasso Periombelicale

### Modalità di prelievo

- Agoaspirato (ago sottile n°18)
- Prelievo con tecnica incisionale

### Modalità di invio

- PBS
- Soluzione fisiologica

Campionamento

Documentazione *bioptica* dei depositi di amiloide

**Grasso Periombelicale**

## Colorazioni istochimiche

**Rosso Congo → RISULTATI LETTURA**

**CASI POSITIVI**

- Diagnosi certa
- Alta specificità

Documentazione *bioptica* dei depositi di amiloide

**Grasso Periombelicale**

## Colorazioni istochimiche

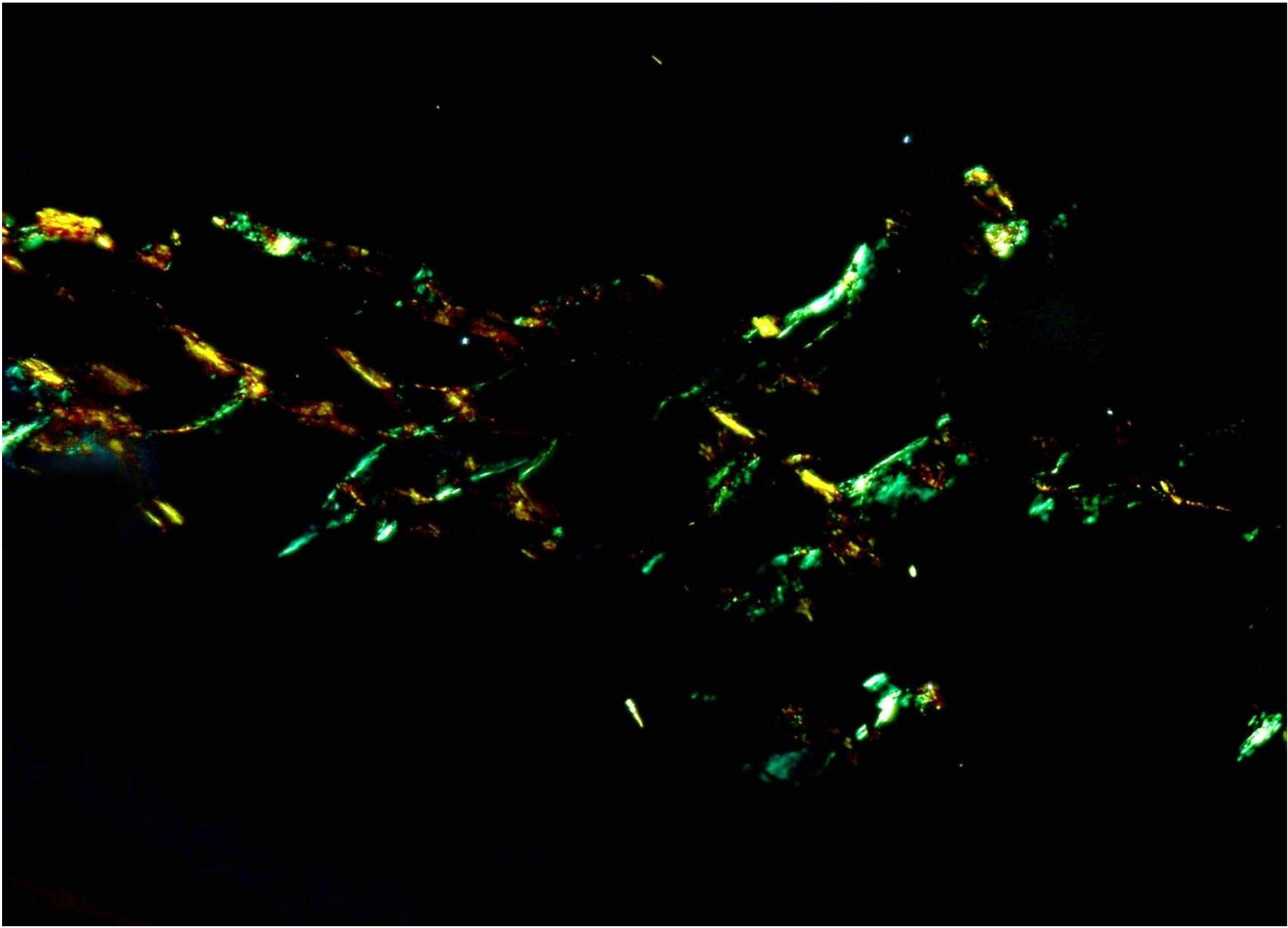
**Rosso Congo → RISULTATI LETTURA**

**CASI NEGATIVI**

- **Veri negativi**
- **Falsi negativi → Amiloidosi localizzate**
- **Sensibilità < Specificità**

# Rosso Congo





## Documentazione *bioptica* dei depositi di amiloide

### Biopsia rettale

- **TIPIZZAZIONE DEI DEPOSITI DI AMILOIDE**
- **PRESENZA DELLA COMPONENTE VASCOLARE**
- **SECONDO PASSO IN FORTE SOSPETTO CLINICO**
- **IL PASSO SUCCESSIVO E' COSTITUITO DA BIOPSIA DELL'ORGANO COINVOLTO**

Documentazione bioptica dei depositi di amiloide

**Tipizzazione  
dei depositi  
di amiloide**

**Comp P**

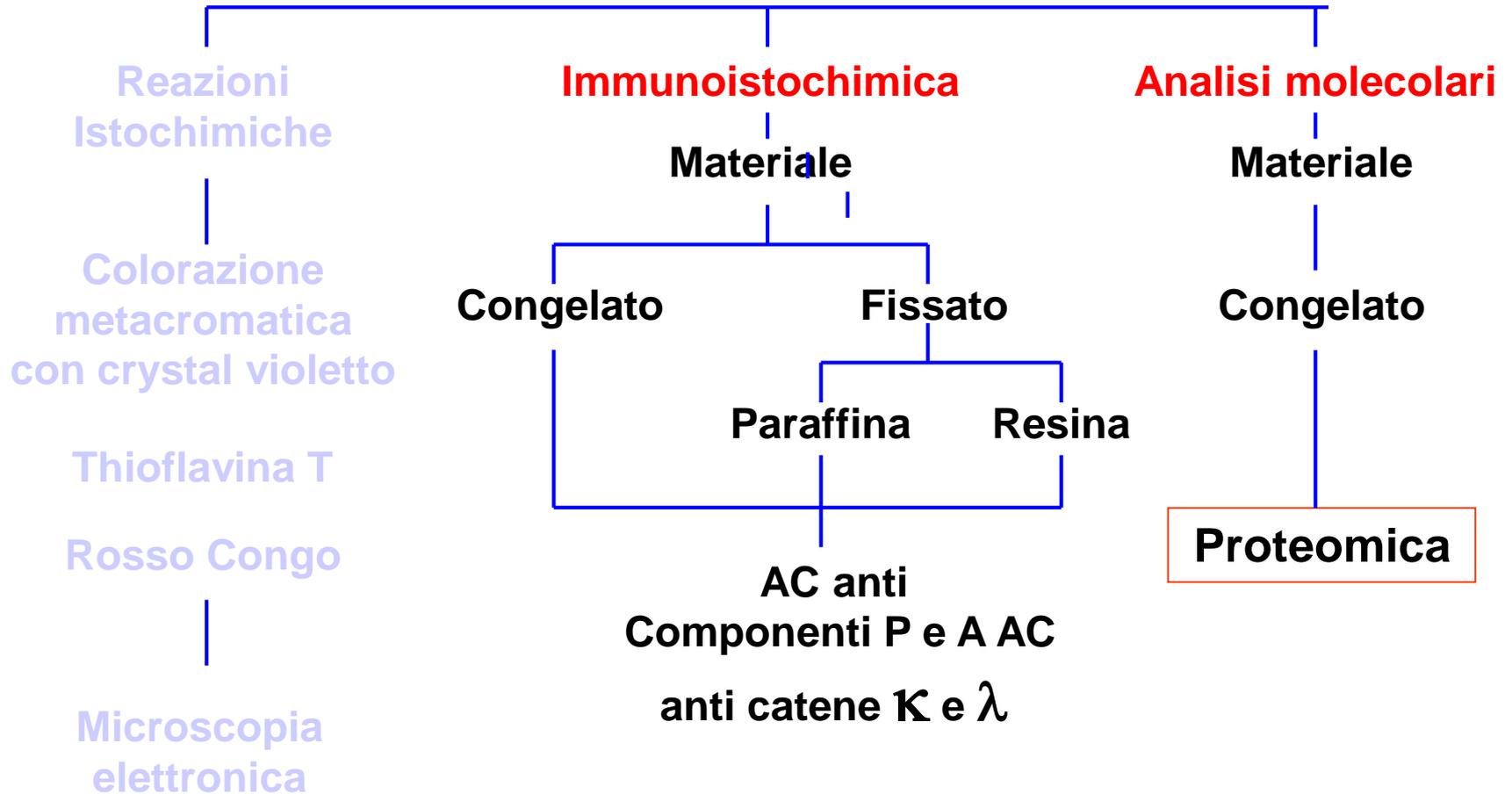
**Comp A**

**κ ο λ  
Catene pesanti**

**Transtiretina, Apo-AI,  
o altre proteine**

# Amilodosi

## Identificazione e **tipizzazione** morfologica



# Amiloidosi

## Algoritmo Diagnostico

Rosso Congo	Comp. P	Comp. A	Catena $\kappa^*$	Catena $\lambda^*$	
+	+	+	-	-	AA
+	+	-	+	-	AL
+	+	-	-	+	
+	+	-	-	-	ereditarie

\* Mix di anticorpi anti catene leggere

Documentazione bioptica dei depositi di amiloide

Tipizzazione  
dei depositi  
di amiloide

AA

AL

Non AA –Non AL

Definire la patologia di  
base

Documentare il clone

Analisi del DNA

AA

AL

Amiloidosi ereditarie

Documentazione bioptica dei depositi di amiloide

Tipizzazione  
dei depositi  
di amiloide

AA

patologia di base  
non definita

Analisi del DNA

Amiloidosi AA ereditarie

AL

Documentare il clone

AL

Non AA –Non AL

Analisi del DNA

Amiloidosi ereditarie

## Forme a depositi organizzati

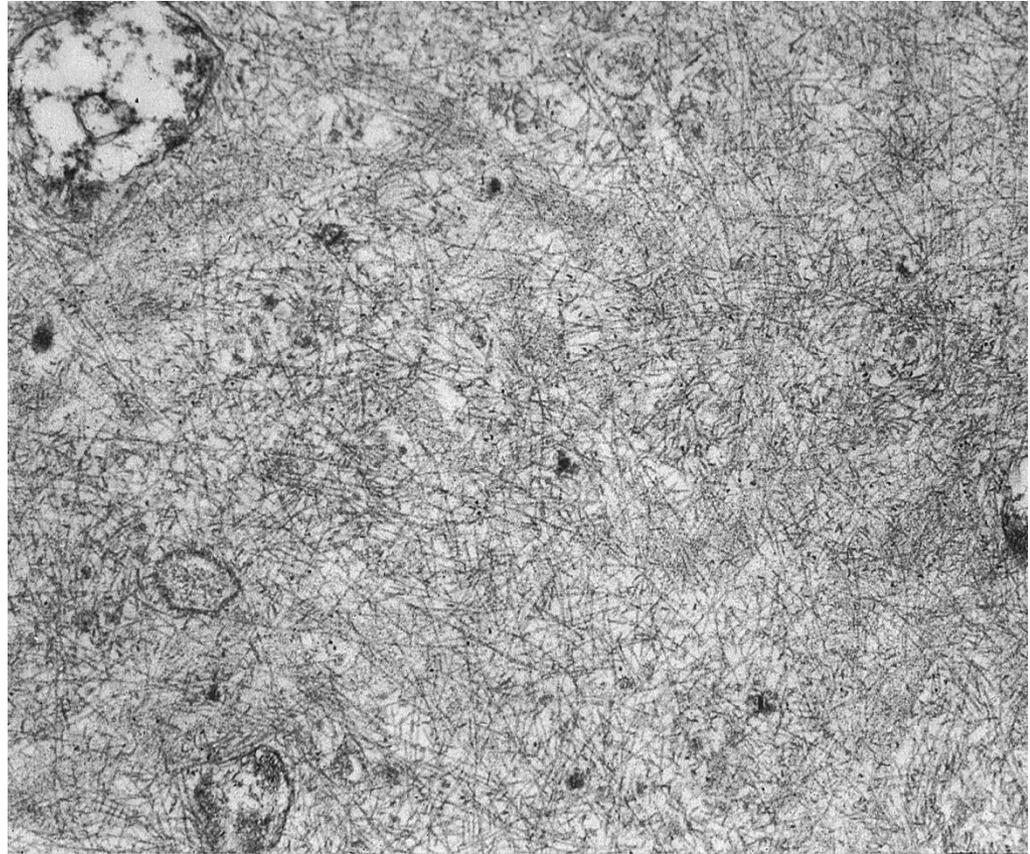
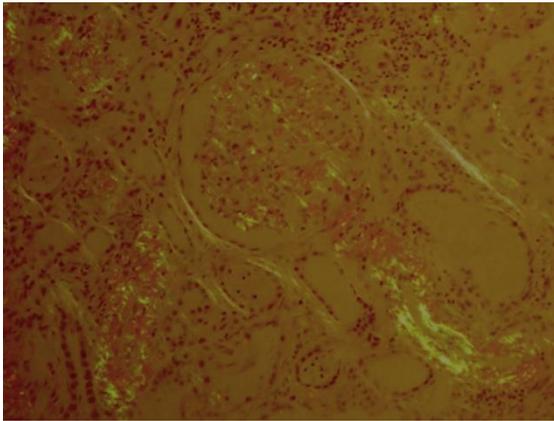
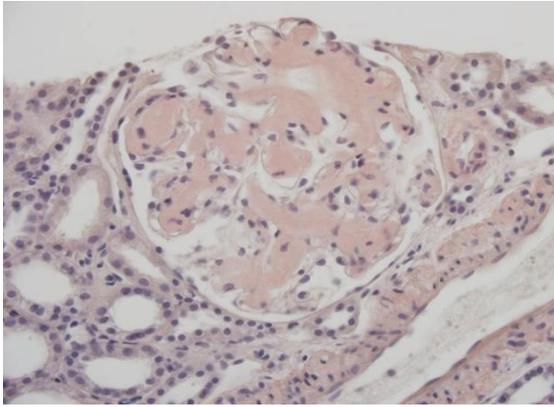
### **Amiloidosi AL, AHL, AH, Ig correlata**

- ✓ Immunofluorescenza:
  - AL: da catene leggere, kappa:lambda= 1:3
  - AHL: mista da catene leggere + catene pesanti, per lo più lambda+gamma (IgG  $\lambda$ )
  - AH: da catene pesanti, per lo più gamma, con assenza di catene leggere
- ✓ Elemento fondamentale: positività alla colorazione con rosso Congo e birifrangenza verde mela all'osservazione con luce polarizzata. Nelle M.G.R.S questo è tipico solo dell'amiloidosi.
- ✓ Le amiloidosi sopra descritte costituiscono >80% delle amiloidosi negli Stati Uniti.
- ✓ In microscopia ottica si rileva come deposito extracellulare eosinofilo, PAS negativo o debolmente positivo. Attenzione poiché piccoli depositi possono sfuggire e la colorazione rosso Congo dovrebbe essere effettuata ogni volta per confermarne o escluderne la presenza.

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata**

- ✓ In microscopia elettronica:
  - Deposito di tipo fibrillare a disposizione casuale, di spessore tra 7 e 14 nm
  - Le fibrille si possono trovare in mesangio, membrane basali glomerulari e tubulari, vasi, interstizio
  - Aspetto peculiare è la formazione di «spicule» per fibrille parallele poste perpendicolarmente alla MB in sede subepiteliale
- ✓ Per lo più i depositi sono glomerulari e vascolari, interstiziali nel 50% circa dei casi. Esistono forme con depositi esclusivamente vascolari.
- ✓ Proteomica: microdissezione laser e successiva spettrometria di massa per individuare le proteine costituenti. Da utilizzare nei casi dubbi. Sensibilità e specificità migliori dell'IF.



Amiloidosi AL con colorazione rosso Congo all'interno di glomerulo, arteriole e arterie. Birifrangenza verde mela alla luce polarizzata dei depositi di amiloide nel glomerulo e nelle arterie. Alla microscopia elettronica, Amiloidosi AL appare come fibrille sottili orientate casualmente, da 10 a 12 nm di diametro, con sfondo flocculante

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata**

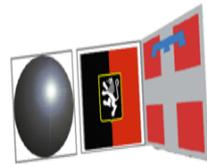
- ✓ Si tratta senza dubbio della forma di M.G.R.S. più frequente
- ✓ La presentazione renale include proteinuria, più frequentemente sindrome nefrosica, malattia renale cronica. Ematuria non comune.
- ✓ Circa il 95-98% dei pazienti ha una proteina monoclonale rintracciabile all'immunofissazione sierica o urinaria, o un rapporto anormale tra le catene leggere libere sieriche. Di solito una biopsia osteo-midollare è in grado di diagnosticare anche i pochi che non presentano CM periferiche.
- ✓ I reni sono solitamente normali o ingranditi alla diagnostica ecotomografica

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata**

- Le fibrille sono costituite da frammenti della porzione variabile delle catene leggere monoclonali
- Catene  $\lambda$  più nefrotossiche delle  $\kappa$
- Amiliodogenicità delle catene leggere:
  - ✓ Fattori innati relativi alla catena leggera
  - ✓ Metabolismo nei macrofagi -> frammenti pre-amiloidotici: questi frammenti hanno caratteristiche biochimiche alterate che li portano a formare le fibrille amiliodi, oppure a sviluppare una malattia da catene leggere
  - ✓ Nel rene reindirizzamento metabolico delle cellule mesangiali che captano queste catene
  - ✓ Nel siero le fibrille si legano alla SAP e si ritrovano insieme nei depositi

Forme a depositi organizzati  
**Amiloidosi Ig correlata - Terapia**



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta

*Malattie Rare*



Région Autonome  
Vallée d'Aoste  
Regione Autonoma  
Valle d'Aosta

**AMILOIDOSI PRIMITIVE E FAMILIARI**

**(codice di esenzione RCG 130):**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE**

2014

# Forme a depositi organizzati

## **Amiloidosi Ig correlata - Terapia**

Possibili obiettivi:

1. Eliminare il clone amiloidogeno
2. Impedire la deposizione
3. Favorire o accelerare la rimozione dei depositi

**Eliminare il clone amiloidogeno: è l'attuale terapia di riferimento.**

- ✓ La difficoltà può stare nello stabilire la risposta ematologica (FLC più sensibili e specifiche): normalizzazione dopo autotrapianto (ASCT) correla con migliore risposta d'organo e miglioramento della sopravvivenza globale
- ✓ Modulazione sulla base della stadiazione proposta dalla Mayo Clinic:
  - I: NTproBNP e Troponina T nella norma
  - II: NTproBNP o Troponina T aumentati
  - III: NTproBNP e Troponina T entrambi aumentati  
(Problema dei valori di riferimento in caso di insufficienza renale)
- ✓ La stadiazione si basa sul grado di coinvolgimento cardiaco. Aggiunto anche il livello di FLC.

Più è severo il coinvolgimento cardiaco, più deve essere veloce la risposta.

## Stratificazione del rischio [12,13]

### Basso rischio

Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- età  $\leq 65$  anni,
- cTnT (o cTnI) e NT-proBNP all'interno dei limiti di riferimento,
- frazione d'eiezione  $>45\%$ ,
- pressione arteriosa sistolica in ortostatismo  $>90$  mmHg,
- DLCO  $>50\%$ ,
- ECOG performance status\*  $<3$ ,
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)  $>50$  mL/min

### Rischio intermedio

Tutti i pazienti che non possono essere considerati a 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\*  $\geq 3$ , purché non sia determinato da interessamento del sistema nervoso periferico.

– ECOG performance status secondo Oken MM et al, 1982 [10].

Grado	ECOG
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.

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

L'obiettivo della terapia è il raggiungimento della risposta completa o almeno di una risposta parziale associata a risposta d'organo [14].

## Paziente a basso rischio

Induzione con CyBorDex (ciclofosfamide, bortezomib, desametasone) e autotrapianto con Mel200 mg/mq

CyBorDex[15]: Cy 300 mg/mq *per os* giorni 1, 8, 15 e 22 (2 somministrazioni, una al mattino e una a mezzogiorno) oppure Cy 300 mg/mq (max 500 mg) *ev* giorni 1, 8, 15

Bor: 1.3 mg/m<sup>2</sup> giorni 1, 4, 8, 11 di ogni ciclo oppure giorni 1, 8, 15, 22, S.C

Dex: 40 mg *per os* nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

→3 cicli e poi rivalutazione malattia (remissione sierologica completa e risposta d'organo):

- se remissione completa prosegue con VCD
- se non remissione completa trapianto autologo

Mobilizzazione: primo tentativo con solo fattore di crescita, se inefficace (CTX 3 g tot)+GCSF

Condizionamento: melphalan 200 mg/mq

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

## Paziente a rischio intermedio

- Terapia convenzionale

### M-DEX [16] (melphalan, desametasone):

Mel 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se clearances  $\leq 30$  mL/min);

Dex: 40 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).

Cicli di 28 giorni. 9 cicli totali.

- Terapie alternative

### VMP [bortezomib (Velcade®), melphalan, prednisone]:

Vel 1.3 mg/mq giorni 1, 8, 15, 22 (SC);

Mel 9 mg/mq giorni 1-4,

Prednisone 60 mg/mq giorni 1-4.

Cicli di 28-35 giorni. 9 cicli totali.

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

## PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO

### TERAPIE ALTERNATIVE

BMDEX [17] [bortezomib (Velcade®), melphalan, desametasone]:

Vel 1.3 mg/mq giorni 1, 4, 8, 11;

Mel 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se clearances  $\leq 30$  mL/min);

Dex: 40 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).

Cicli di 28 giorni.

oppure [18]

Vel 1.3 mg/m<sup>2</sup> giorni 1, 8, 15, 22;

Mel 9 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-4; 6 mg/m<sup>2</sup> (se Cr > 2.5 mg/dL),

Dex 40 mg (20 mg se  $\geq 70$  aa o coinvolgimento cardiaco).

Cicli di 28-42 giorni.

CY-BOR-DEX [15,17,19,20]: (ciclofosfamide, bortezomib, desametasone)

Cy 300 mg/mq *per os* giorni 1, 8, 15 e 22 (2 somministrazioni, una al mattino e una a mezzogiorno) oppure Cy 300 mg/mq (max 500 mg) *ev* giorni 1, 8, 15;

Vel: 1.3 mg/m<sup>2</sup> giorni 1, 4, 8 e 11 di ogni ciclo oppure giorni 1 8 15 22 (SC)

Dex: 40 mg *per os* nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Cicli di 28 giorni. 9 cicli totali.

VD[21,22]: (bortezomib, desametasone)

Vel 1.3 mg/mq giorni 1,4,8,11 (oppure 1.6 mg/mq (?) giorni 1-8-15-22);

Dex 40 mg giorni 1, 4, 8, 11 (oppure 1-8-15-22). SC

Cicli ogni 21-35 giorni. 9 cicli totali.

AUTOTRAPIANTO A DOSAGGIO RIDOTTO? NO

Valutare inserimento pazienti in protocolli sperimentali con nuovi farmaci.

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

## Paziente ad alto rischio

- Terapia convenzionale

MDEX (melphalan, desametasone) attenuato:

Mel 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se clearances  $\leq 30$  mL/min);

Dex: 20 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).

Cicli di 28 giorni.

- Terapia alternativa

BMDEX [bortezomib (Velcade®), melphalan, desametasone] attenuato:

Vel 1 mg/mq giorni 1-4-8-11 (oppure 1-8-15-22) SC; 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se clearances  $\leq 30$  mL/min);

Dex 20 mg giorni 1-8-15-22.

Cicli di 28-35 giorni. 9 cicli totali.

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

## Malattia refrattaria o recidiva

Se possibile, nei pazienti nei pazienti che recidivano dopo tre mesi dalla fine del trattamento, si raccomanda di ripetere la terapia di prima linea che ha indotto la risposta.

Se questo non è possibile, o se la recidiva avviene entro tre mesi dal termine della terapia di prima linea, i pazienti in recidiva dovranno essere trattati come i pazienti refrattari.

Per i pazienti refrattari che non possono essere inclusi nelle sperimentazioni cliniche, la scelta della terapia dipende dal trattamento impiegato in prima linea e, naturalmente, dalle condizioni individuali che possono rappresentare controindicazioni all'uso di farmaci particolari (per esempio età, neuropatia periferica, storia di trombosi, interstiziopatia polmonare, ecc.).

Indicazioni per la scelta della terapia di seconda linea sulla base del trattamento praticato all'esordio, come riportato in tabella 7.

Tabella 7 - Indicazioni per la scelta della terapia di seconda linea sulla base del trattamento praticato all'esordio

<b>Terapia di prima linea</b>	<b>Terapia suggerita per la seconda linea</b>
ASCT	BDex, TalDex
CyBorD + ASCT	LenDex
BMDex	LenDex
MDex	CyBorD
CyBorD	ASCT (se eligibili), MDex, CTD (per risparmiare le cellule staminali)

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

## TALDEX [23] (thalidomide, desametasone):

Thal 100/die da aumentare ogni settimana di 50 mg/die se tollerata fino a 200 mg/die;

Dex 20 mg giorni 1, 8, 15, 22.

Cicli di 28 giorni.

Controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter (bradicardia).

Se cTnI <0.1 ng/mL o cTnT <0.035 ng/mL e non aritmie ventricolari ripetitive all'ECG Holter, Dex 40 mg/die

## LENDEX [24,25] (lenalidomide, desametasone):

Len: 15 mg/die (con le riduzioni posologiche previste in caso di insufficienza renale);

Dex 20 mg giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Cicli di 21 giorni.

## CTD [26] (ciclofosfamide, thalidomide, desametasone):

Cyclo: 250 mg per os due volte al dì giorni 1, 8 e 15;

Thal: 100 mg/die, da aumentare ogni settimana di 50 mg/die se ben tollerata fino a 200 mg/die;

Dex 20 mg/die giorni 1-8-15-22.

Cicli di 28 giorni.

# PDTA 2014 – TERAPIA AMILOIDOSI AL

**: accertamenti da eseguire durante il follow-up delle amiloidosi sistemiche e loro periodicità**

## **Amiloidosi AL**

- FLC
- IFE siero e urine
- NT-proBNP, BNP, troponine
- proteinuria 24 ore
- emocromo con formula, sCr, ALT, AST, ALP, PCR, SAA
- Ecocardiografia
  
- ECG dinamico secondo Holter
- Aspirato midollare
- EMG

A ogni valutazione della risposta alla terapia e, nei pazienti off-therapy, a ogni controllo

A ogni valutazione della risposta alla terapia e, nei pazienti off-therapy, a ogni controllo o a ogni incremento biomarcatori

In base alla terapia e a ogni incremento biomarcatori

Alla documentazione della remissione completa

Ogni 12 mesi

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata – Terapia**

#### **Eliminazione dei depositi: NOVITA'**

*Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14*

#### **Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component**

##### Studio di fase I

- Il farmaco CPHPC depleta la SAP dal plasma ma non dai depositi tissutali
- Gli anticorpi anti-SAP nel topo sono in grado, via attivazione del complemento, di avviare una rapida clearance dell'amiloide dai tessuti per mezzo di cellule giganti multinucleate di derivazione macrofagica
- Lo studio ha reclutato 15 pazienti con amiloidosi sistemica di tipi differenti, senza interessamento cardiaco
- Prima infusione di CPHPC e poi un anticorpo monoclonale IgG1 anti-S.A.P. totalmente umanizzato

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata – Terapia**

#### **Eliminazione dei depositi: NOVITA'**

*Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14*

#### **Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component**

- Per valutare l'efficacia della terapia è stata utilizzata la scintigrafia total body I<sup>123</sup>-SAP oltre a misurazioni dell'espansione del volume extracellulare su fegati, milza e reni con la RM. Inoltre elastografia epatica
- Sono state usate diverse dosi di anticorpo per valutare quelle efficaci
- Dopo 42 gg dal trattamento con l'anticorpo risultati significativi sulla riduzione della massa di amiloide nella maggior parte dei pazienti. Non effetti collaterali significativi
- Dal momento che la SAP è presente in tutte le amiloidosi, il trattamento è applicabile in tutte le forme
- Il programma successivo sarà di includere anche i pazienti con amiloidosi cardiaca e renali significative.

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata – Terapia**

#### **Eliminazione dei depositi: NOVITA'**

*Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14*

#### **Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component**

##### Critiche:

- Non sappiamo se eliminare i depositi sia utile a far guarire la malattia
- Nell'amiloidosi AL è più probabile che i sintomi siano dovuti alle catene leggere alterate piuttosto che alle fibrille depositate
- Se in un paziente si verifica una risposta ematologica completa il corpo è in grado di eliminare l'amiloide AL. Gli anticorpi accelerano solo l'eliminazione
- Il primo obiettivo dovrebbe essere quello di eliminare i precursori. Inoltre sarebbe ideale prevenire l'evoluzione della malattia conoscendo in anticipo, con l'utilizzo di biomarker e dei geni associati con la malattia, chi è candidato ad ammalarsi

## Forme a depositi organizzati

### **Amiloidosi Ig correlata**

#### ATTENZIONE:

- ✓ Il fatto di identificare depositi di amiloide in presenza di una gammopatia monoclonale non significa che si tratti di una forma AL.
- ✓ È necessario sempre tipizzare l'amiloide.
- ✓ In uno studio (Lachmann et al.; N. Engl. J. Med. 2002) in cui sono state revisionate le diagnosi di 350 amiloidosi definite AL, il 10% circa aveva una amiloidosi ereditaria.
- ✓ Non tutti i pazienti con malattia renale e gammopatia monoclonale hanno l'amiloidosi AL: la MGUS è presente in circa il 3% dei soggetti sani oltre i 50 anni e nel 5% di quelli oltre i 70 anni. In questi si possono riscontrare altre nefropatie non necessariamente correlate (anche se sarà da valutare un eventuale legame patogenetico, ndr).