



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione,
la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

RACCOMANDAZIONE PER LE AMILOIDOSI SISTEMICHE

Codici Esenzione

RCG130: Amiloidosi sistemiche

RC0241: Febbre Mediterranea Familiare

RC0243: Sindrome TRAPS

RCG161: Sindromi autoinfiammatorie ereditarie/familiari

Sommario

1. INTRODUZIONE	4
DEFINIZIONE	4
CENNI EPIDEMIOLOGICI	4
CLASSIFICAZIONE	4
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE	7
CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO	8
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	9
Diagnosi istologica	9
VALUTAZIONE DEL GRADO DI ESTENSIONE DI MALATTIA: RICERCA DEL DANNO D'ORGANO E SUA QUANTIFICAZIONE CLINICA, LABORATORISTICA E STRUMENTALE	12
Aspetti ematologici relativi all'amiloidosi AL	13
Aspetti sierologici relativi all'amiloidosi AA	13
Danno d'organo (relativo a qualunque forma di amiloidosi)	14
AMILOIDOSI FAMILIARI: INDAGINI GENETICHE E TRATTAMENTO	16
Amiloidosi da transtiretina (ATTR)	18
AMILOIDOSI AA	22
Amiloidosi AA secondarie a sindromi autoinfiammatorie	23
AMILOIDOSI SISTEMICA SENILE	26
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'AMILOIDOSI AL	27
STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA	27
Terapia delle amiloidosi AL	29
TERAPIA DI SUPPORTO E ASPETTI ASSISTENZIALI IN TUTTE LE FORME DI AMILOIDOSI	39
ACCESSO AL TRAPIANTO D'ORGANO	40
3. BIBLIOGRAFIA	41
4. REDAZIONE DEL DOCUMENTO	45
<i>Coordinatori: Simone Baldovino, Marco Manganaro, Dario Roccatello</i>	45
5. AGGIORNAMENTI	49
6. ALLEGATI	49
ALLEGATO 1 - LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI	49
ALLEGATO 2 – COLORAZIONE ROSSO CONGO SECONDO WESTERMARK	50
ALLEGATO 3 – IMAGING MEDICO NUCLEARE NELL' AMILOIDOSI CARDIACA	51

malattie rare



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

1. INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Con il termine di amiloidosi si definisce un eterogeneo gruppo di malattie caratterizzate da deposizione extracellulare, in uno o più distretti dell'organismo, di proteine o peptidi mal conformati, cioè transitati dallo stato globulare solubile a quello fibrillare insolubile, che inducono una progressiva disfunzione degli organi e degli apparati coinvolti. Queste proteine amiloidogeniche possono prodursi in seguito a 3 differenti tipologie di eventi: la proliferazione di cloni plasma- o linfo-cellulari (forme AL), lo sviluppo di patologie infiammatorie croniche (forme AA) oppure la presenza di mutazioni genetiche (forme familiari). Inoltre, anche l'invecchiamento può portare alla formazione di depositi amiloidi di transtiretina "wild type", cioè non mutata (forma senile).

Se, in teoria, la caratteristica di poter colpire svariati organi e apparati dovrebbe convogliare sulle amiloidosi l'interesse di molte specialità mediche, nella realtà pratica, la bassa prevalenza di malattia non facilita la nascita di sicuri riferimenti per la presa in carico globale del paziente: il presente documento, redatto e condiviso dai Medici afferenti al Gruppo per le Amiloidosi della Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per le Malattie Rare, appartenenti a molteplici differenti discipline, ha quindi lo scopo di porre in risalto le tappe fondamentali per la diagnosi e la cura di queste affezioni e di promuovere lo sviluppo di Centri Esperti in cui sussistano le condizioni per garantire al paziente un approccio completo e multidisciplinare.

Va ricordato che il presente documento, secondo quanto previsto dalla normativa nazionale, riguarda tutti i tipi di amiloidosi sistemica mentre non è applicabile alle forme di amiloidosi localizzata, che vengono tuttavia riportate nella classificazione per completezza.

CENNI EPIDEMIOLOGICI

Le amiloidosi sistemiche hanno una prevalenza inferiore ai 5 casi ogni 10.000 abitanti che le pone a pieno titolo tra le malattie rare. La forma attualmente più diffusa (80-85% dell'intera casistica) è l'amiloidosi AL, alla quale recenti stime francesi e statunitensi attribuiscono un'incidenza di 9.7-14 pmp e una prevalenza di 40.5-58 pmp (Duhamel 2017 e Quock 2018); vi sono poi forme ereditarie, che rappresentano circa il 10-15% del totale mentre le forme cosiddette reattive (AA), conseguenti a malattie infiammatorie, infezioni croniche o neoplasie, si sono progressivamente ridotte negli ultimi decenni. Al contrario, grazie alla disponibilità di metodiche di imaging e di medicina nucleare ed alla maggior attenzione da parte dei cardiologi, la diagnosi delle forme senili da transtiretina wild type è in progressivo aumento.

I dati di segnalazione sono presenti sul sito della Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per le Malattie Rare (<https://www.malattierarepiemonte.it>). Dal 2010 al 2020 la maggior parte delle segnalazioni presenti nel registro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta sono state effettuate dai seguenti Centri:

- Azienda Sanitaria Locale Città di Torino – Ospedale S. Giovanni Bosco
- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- AO S. Croce e Carle – Cuneo
- AOU Maggiore della Carità - Novara
- AO Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

CLASSIFICAZIONE

Sono stati finora identificati almeno 40 differenti tipi di proteine in grado di originare fibrille di amiloide nell'uomo (Benson 2020), 18 in grado di dare origine a forme sistemiche di malattia e 22 soltanto a forme localizzate, queste ultime non suscettibili di esenzione; poiché la terapia volta a sopprimere la loro produzione varia significativamente a seconda del tipo di amiloide in causa, è dunque indispensabile che, subito dopo il rilievo istologico di amiloidosi, vengano eseguite indagini idonee a individuare con certezza la sostanza proteica

amiloidogenica dalla quale esse hanno tratto origine: le maggiori probabilità di successo del trattamento sono infatti legate non solo alla precocità della diagnosi, ma soprattutto all'accuratezza della tipizzazione, fondamentale per l'avvio di una terapia eziopatogenetica mirata.

TABELLA 1: elenco delle 40 forme di amiloidosi finora individuate (da Benson MD et al, Amyloid 2020 – modificata)

	Proteina amiloide	Precursore	Sistemica o localizzata	Sindrome	Organi o tessuti coinvolti
1	AL	Catene leggere Ig	S, L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Tutti gli organi eccetto il SNC
2	AH	Catene pesanti Ig	S, L	Primaria o associata a discrasie plasmacellulari	Tutti gli organi eccetto il SNC
3	AA	Apo siero-amiloido A	S	Reattiva a flogosi cronica	Tutti gli organi eccetto il SNC
4	ATTR	Transtiretina wild type	S	Acquisita senile	Cuore, polmoni, legamenti, tendini, sinovie
		Transtiretina varianti	S	Familiare	SNP, cuore, SNA, occhio, leptomeninge
5	Aβ ₂ M	β ₂ microglobulina wild type	S	Acquisita (dializzato cronico)	Sistema muscolo-scheletrico
		β ₂ microglobulina varianti	S	Familiare	SNA
6	AApoA-I	Apolipoproteina A-I varianti	S	Familiare	Fegato, rene, cuore, testicoli, SNP, laringe, cute
7	AApoA-II	Apolipoproteina A-II var.	S	Familiare	Rene
8	AApoA-IV	Apolipoproteina A-IV wild t.	S	Sporadica senile	Rene, cuore
9	AApoC-II	Apolipoproteina C-II var.	S	Familiare	Rene
10	AApoC-III	Apolipoproteina C-III var.	S	Familiare	Rene
11	AGel	Gelsolina varianti	S	Familiare (finnica)	Rene, SNP, cornea
12	ALys	Lisozima varianti	S	Familiare	Rene
13	ALECT ₂	Fatt. chemiotattico leucoc. 2	S	Acquisita sporadica	Rene
14	AFib	Catena α ₂ fibrinogeno var.	S	Familiare	Rene
15	ACys	Cistatina C varianti	S	Familiare	SNP, cute
16	ABri	ABriPP varianti	S	Demenza familiare	SNC
17	ADan	ADanPP varianti	L	Demenza familiare	SNC
18	Aβ	Aβ protein precursor wild t.	L	Malattia di Alzheimer	SNC
		Aβ protein precursor var.	L	Familiare	SNC
19	A(Syn)	α-Synucleina	L	Acquisita	SNC

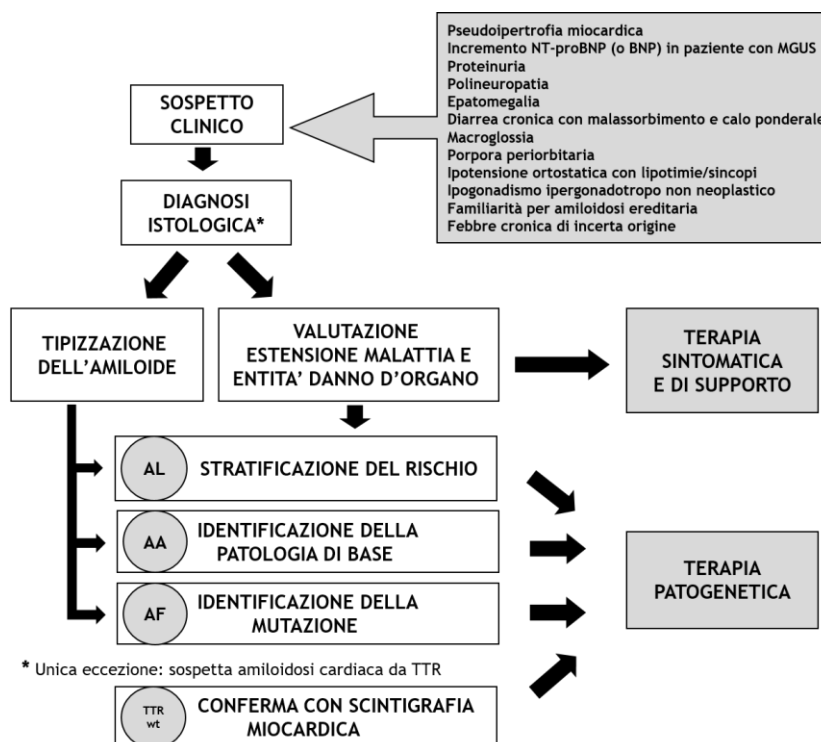
20	ATau	Taurina	L	Acquisita	SNC
21	APrP	Proteina prionica wild type	L	Encef. spongiforme acquisita	SNC
		Proteina prionica varianti	L	Encef. spongiforme familiare	SNC
		Proteina prionica variante	S	Familiare	SNP
22	ACal	Procalcitonina	L	Tumori tiroidei a cellule C	Tiroide
			S	Acquisita	Reni
23	AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	Isole Langherans; insulinomi	Pancreas
24	AANF	Fattore natriuretico atriale	L	Atri cardiaci	Cuore
25	APro	Prolattina	L	Invecch. ipofisi; prolattinoma	Ipofisi
26	ALns	Insulina	L	Iatrogena	Sedi di iniezione
27	ASPC	Proteina surfactante polm.	L	Acquisita	Polmone
28	ACor	Corneodesmosina	L	Acquisita	Epitelio corneale, follicoli piliferi
29	AMed	Lactaderina	L	Acquisita senile	Aorta (media)
30	AKer	Cherato-epitelina	L	Acquisita	Cornea
31	ALac	Lattoferrina	L	Acquisita	Cornea
32	AOAAP	Odont.amelablast-assoc.prot.	L	Acq. (Tumori odontog. Pindborg)	Mascella, mandibola
33	ASem1	Semenogelina 1	L	Acquisita senile	Vescicole seminali
34	AEnf	Enfuvitide	L	Acquisita	Iatrogena
35	ACatK	Catepsina K	L	Acquisita	Associata a tumori
36	AEFEMP1	Prot. 1 fibulina-like con EFG della matrice extracellulare	L	Acquisita senile	Sistema venoso portale
37		Glucagone		Acq. (tumori isole pancceas)	<i>forma ancora in via di investigazione</i>
38		Lipopolysacc-binding protein		Acquisita (tumori mammari)	<i>forma ancora in via di investigazione</i>
39		Galectina 7		Acquisita (cutanea)	<i>forma ancora in via di investigazione</i>
40		Desmina		Acquisita (miopatia)	<i>forma ancora in via di investigazione</i>

2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE

Alla luce di quanto sopra esposto, il corretto approccio diagnostico-terapeutico alle amiloidosi (figura 1) si basa pertanto sul seguente ordine di provvedimenti:

- massima attenzione ai dati anamnestici, clinici e laboratoristici che devono indurre il sospetto di malattia;
- perseguimento della diagnosi istologica (salvo nelle forme da TTR wild type per le quali è sufficiente un riscontro ecocardiografico o in cardiorisonanza suggestivo associato a ipercaptazione cardiaca della scintigrafia con bifosfonati in assenza di gammopatie monoclonali e mutazioni per TTR o apoA1);
- tipizzazione dell'amiloide mediante individuazione della proteina amiloidogenica;
- definizione dell'estensione di malattia (tipologia e numero di organi/apparati coinvolti; quantificazione dell'entità del danno d'organo sulla base di indicatori predefiniti);
- instaurazione della necessaria terapia di supporto indipendentemente dal tipo di amiloide;
- avvio della terapia patogenetica (laddove esistano più opzioni terapeutiche, occorre preventivamente stratificare i pazienti in classi di rischio al fine di orientare ogni singola scelta verso il trattamento dotato del miglior rapporto efficacia/tossicità) per lo specifico tipo di amiloide riscontrato.

FIGURA 1: algoritmo diagnostico-terapeutico per le amiloidosi sistemiche



Si raccomanda in modo particolare di **non avviare alcuna terapia patogenetica prima che non sia stato identificato con certezza il tipo di amiloidosi** in causa e che non siano stati ottenuti sia i parametri necessari per la valutazione del rischio, sia i parametri basali di riferimento per la successiva valutazione della risposta e quindi dell'efficacia del trattamento impostato.

CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO

Il sospetto diagnostico di amiloidosi deve essere posto in presenza di uno o più tra i segni clinico-laboratoristici a seguito elencati:

- ipertrofia ventricolare a distribuzione uniforme (anche a carico della parete libera del ventricolo destro) all'esame ecocardiografico, in assenza di significativa ipertensione, valvulopatia, cardiopatia congenita, anamnesi di attività fisica/sportiva intensa, anamnesi di cardiomiopatia ipertrofica o altre cause; la presenza di disfunzione diastolica con pattern restrittivo rafforza il sospetto diagnostico; "late enhancement" alla RMN con gadolinio (la presenza di aumentata ecoriflettenza miocardica e/o di bassi voltaggi periferici all'ECG rafforza il sospetto diagnostico); riscontro occasionale di ipercaptazione cardiaca in paziente sottoposto a scintigrafia ossea con bifosfonati per altre motivazioni;
- alterazioni di NT-proBNP (o BNP) nel follow up annuale del paziente con MGUS;
- proteinuria ≥ 0.5 gr/24h, con o senza insufficienza renale (la presenza di iperrecogenicità parenchimale con aumentata volumetria renale rafforza il sospetto) non altrimenti spiegata;
- neuropatia periferica assonale, prevalentemente sensitiva (specie termica e dolorifica, anche con EMG negativa), associata a sintomi disautonomici, rapidamente ingravescente;
- epatomegalia senza lesioni focali, con incremento degli indici di colestasi;
- diarrea cronica con malassorbimento e calo ponderale;
- macroglossia;
- porpora periorbitaria e/o alla base del collo;
- ipotensione ortostatica con episodi lipotimici e/o sincopali;
- ipogonadismo ipergonadotropo con ingrossamento testicolare (dopo esclusione di patologia proliferativa);
- febbre cronica;
- familiarità positiva per amiloidosi ereditaria.

L'accesso alla prima visita specialistica può essere richiesto utilizzando il codice R99. I successivi accertamenti, necessari a confermare o escludere l'ipotesi diagnostica di amiloidosi, possono essere prescritti, nelle regioni Piemonte e Valle d'Aosta, dopo il rilascio di un'esenzione temporanea, della durata massima di un anno, con il codice RCG130, o dei codici RCG161, RC0241, RC0243 qualora si sospetti una sindrome autoinfiammatoria (vedasi oltre nel paragrafo dedicato). Tutti gli accertamenti citati nel presente documento possono essere eseguiti in regime di esenzione ticket; tutte le terapie in seguito citate, salvo quelle somministrate in regime ospedaliero, sono riportabili nel piano terapeutico per malattia rara.

Altri indizi clinici, non indispensabili ai fini della motivazione dell'avvio di indagini di approfondimento, ma che, associati a uno dei suddetti criteri, rafforzano il sospetto diagnostico, sono rappresentati da:

- età adulta;
- presenza di astenia e/o calo ponderale e/o disgeusia e/o impotenza;
- presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria all'immunofissazione e/o di un alterato rapporto k/λ alla determinazione delle catene leggere libere nel siero (sFLC), con o senza diagnosi di mieloma;
- presenza di patologie croniche associate a segni di flogosi persistente;
- presenza di familiarità per cardiomiopatia o nefropatia o neuropatia periferica.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

La diagnosi di amiloidosi sistemica è istologica (salvo quanto già in precedenza specificato per le forme da TTR), e si articola in due fasi fondamentali:

- 1) identificazione dei depositi tissutali di amiloide all'indagine in microscopia ottica e/o ultrastrutturale;
- 2) tipizzazione dell'amiloidosi mediante determinazione della proteina amiloidogenica;

Nei casi di amiloidosi ereditarie e di sospetta ATTRwt essa va inoltre completata con l'indagine genetica per l'identificazione della mutazione amiloidogenica.

I prelievi biotipici idonei al riconoscimento della sostanza amiloide, in ordine di invasività, sono:

- agoaspirato o prelievo mediante punch-biopsy o chirurgico del grasso periombelicale;
- biopsie tissutali (biopsia della ghiandola salivari minori e biopsia sottomucosa rettale);
- biopsie di organi che dimostrano segni clinici e/o laboratoristici di probabile interessamento (biopsia miocardica, biopsia renale, biopsia del nervo, biopsia epatica, biopsia osteo-midollare ecc.).

L'indagine di elezione, primo step diagnostico, è pertanto rappresentata dall'agoaspirato (o prelievo mediante punch-biopsy o chirurgico) del grasso periombelicale.

Poiché la sensibilità diagnostica del grasso periombelicale e delle biopsie tissutali varia secondo il tipo di amiloidosi, in caso di loro negatività, con persistenza di indizi clinici suggestivi per amiloidosi, è necessario perseverare nella ricerca ricorrendo alla biopsia dell'organo maggiormente coinvolto. In particolare, in caso di sospetto interessamento renale, la biopsia di quest'organo è mandatoria anche nei casi in cui vi sia un danno renale pre-esistente il sospetto di amiloidosi. La ri-biopsia può essere utile per rivalutare le successive scelte terapeutiche nei casi di amiloidosi AL che abbiano raggiunto con la terapia un'adeguata risposta ematologica, ma non un'analogia risposta renale, sebbene siano descritti casi di miglioramento della proteinuria più tardivo rispetto alla risposta ematologica (Leung 2013 e Kidd 2016).

Le forme familiari di amiloidosi richiedono spesso una biopsia di organi parenchimatosi, della sottomucosa rettale o delle ghiandole salivari minori poiché la sensibilità dell'aspirato e della biopsia chirurgica del grasso periombelicale risulta inadeguata (in alcuni casi persino inferiore al 60%). Uno studio recente (Quarta 2017), condotto sulla più grande coorte di pazienti con amiloidosi cardiaca, ha dimostrato come l'agoaspirato di grasso periombelicale abbia una sensibilità molto alta nella diagnosi delle forme AL sistemiche (84%), mentre risultati molto più bassi nelle forme correlate a TTR (ereditaria 45% e wild type 15%). In un sospetto di amiloidosi cardiaca, in particolare se correlabile alla transtiretina, si consiglia quindi, in caso di negatività del grasso periombelicale il ricorso ad un secondo esame diagnostico come la biopsia delle ghiandole salivari minori e/o la scintigrafia miocardica con DPD.

Diagnosi istologica

- **Microscopia ottica:** la diagnosi si basa sull'identificazione di materiale amorfo positivo alle colorazioni specifiche per l'amiloide. La colorazione attualmente più in uso ed il gold standard diagnostico è quella con il Rosso Congo che, all'osservazione in luce polarizzata, mostra in corrispondenza dei depositi di amiloide una caratteristica birifrangenza verde mela. La sensibilità della colorazione Rosso Congo può essere migliorata utilizzando il Rosso Congo come fluorocromo (Linke 2000) e osservando le sezioni con un filtro fluorescente verde. Tramite la cosiddetta "Congo red fluorescence" (CRF) i depositi di amiloide risultano rosso-arancioni brillanti, permettendo di visualizzare anche i più piccoli accumuli di tale sostanza. La CRF è particolarmente utile nei casi in cui la birifrangenza verde mela appaia debole. E' diagnostico anche il riscontro di una positività focale, purché si dimostri una ben definita birifrangenza verde mela. La colorazione con Tioflavina T (da valutare al microscopio a fluorescenza) potrebbe essere utilizzata nei casi di dubbia positività del Rosso Congo, anche se attualmente è desueta.
- Vista la possibile variabilità dei risultati, e l'importanza di avere una corretta diagnosi istologica, sono auspicabili la standardizzazione delle metodiche e il raggiungimento di un'uniformità regionale

nell'allestimento e nella lettura dei preparati colorati con il Rosso Congo da ottenersi mediante l'organizzazione di specifici corsi di aggiornamento teorico-pratici e di periodiche verifiche esterne di qualità a carattere regionale e interregionale.

- **Microscopia elettronica:** la diagnosi si basa sul riconoscimento della caratteristica struttura fibrillare della sostanza amiloide (fibrille variamente intrecciate del diametro di 8-10 nm). L'indagine ultrastrutturale è riservata ai casi in cui, dopo le precedenti valutazioni, permangono dubbi diagnostici.

Tipizzazione dell'amiloide

Una volta istologicamente diagnosticata la malattia, **è assolutamente indispensabile l'esatta identificazione della proteina amiloidogenica che ne è alla base, poiché da ciò dipende la corretta scelta del trattamento.**

Tale identificazione deve basarsi sulla caratterizzazione diretta dei depositi, poiché il rischio di errore nella definizione della natura della malattia non è trascurabile qualora si decida di affidarsi solo alla coesistenza di indizi anamnestici e/o sierologici; accade infatti con una certa frequenza che, in uno stesso paziente, sussistano in modo fuorviante segni ascrivibili a più potenziali cause di amiloidosi: ad esempio la presenza di una gammopatia monoclonale in corso di patologie infiammatorie croniche o in corso di mutazioni della transtiretina o di altre proteine potenzialmente amiloidogeniche (Lachmann 2002).

La tipizzazione dei depositi di amiloide risulta critica e richiede un elevato livello di expertise, motivo per cui si ritiene opportuna la centralizzazione di questa metodica. Attualmente l'unico Centro in grado di dare un sufficiente livello di sensibilità e di specificità diagnostica al riguardo nella Regione Piemonte è l'Anatomia e Istologia Patologica 1U dell'AOU Città della Salute e della Scienza, P.O. Molinette di Torino.

La caratterizzazione dei depositi può essere effettuata con tecniche immunoistochimiche, su materiale fissato (Barreca 2021) in formalina o in altri fissativi (liquido Serra), con anticorpi anti-componente A della sostanza amiloide (due differenti cloni), anti-catene leggere kappa e lambda (due differenti cloni), anti-transtiretina, anti-catena pesante gamma, anti- $\beta 2$ microglobulina, anti-Fibrinogeno, anti-Apolipoproteina A-I, anti-componente A4 della sostanza amiloide, anti-lisozima, anti-cistatina C e anti-gelsolina. Tali anticorpi sono disponibili presso la suddetta Anatomia e Istologia Patologica 1U della Città della Salute e della Scienza di Torino. Se presente, è inoltre possibile eseguire immunofluorescenza su materiale congelato con anticorpi anti-componenti P e A della sostanza amiloide e anti-catene leggere kappa e lambda (due differenti cloni). La disponibilità di differenti cloni di anticorpi, diretti in particolare contro le catene leggere kappa e lambda, è auspicabile per permettere una tipizzazione inequivocabile dei depositi nell'amiloidosi AL anche a causa dell'intrinseca e problematica variabilità delle catene leggere stesse.

La tipizzazione immunoistochimica dei depositi di amiloide in microscopia ottica, su materiale fissato, ha recentemente dimostrato livelli di sensibilità e specificità paragonabili a quelli internazionalmente validati (Linke 2012 e 2017): richiede tuttavia una buona expertise per distinguere la reattività diagnostica, uniforme ed ugualmente intensa, da quella focale e debole aspecifica.

Un pre-requisito fondamentale per l'affidabilità della metodica immunoistochimica su materiale fissato è l'osservazione di una corretta fase pre-analitica di fissazione del campione, onde evitare problemi nell'interpretazione dei risultati delle immunocolorazioni dovuti ad una fissazione eccessiva o eterogenea del materiale. La tipizzazione immunoistochimica dell'amiloidosi può essere effettuata su qualsiasi materiale (anche biopsie osteo-midollari sottoposte a decalcificazione), purché sia presente un'adeguata quantità necessaria per allestire le differenti immunocolorazioni.

L'esecuzione del Rosso Congo sul grasso periombelicale può essere effettuata nei centri periferici secondo le modalità riassunte nell'allegato 2. Solo in caso di riscontri positivi deve essere successivamente inviato il materiale presso l'Anatomia e Istologia Patologica 1U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino per la tipizzazione con immunoistochimica su fissato.

In caso di riscontro di positività esclusivamente per la componente P (comune a tutti i tipi di amiloide) e di negatività degli altri anticorpi a disposizione, o in caso di risultati dubbi alla tipizzazione immunoistochimica, l'identificazione della proteina amiloidogenica potrebbe essere effettuata anche:

- a. mediante microdissezione laser dei depositi e successiva analisi proteomica basata sulla spettrometria di massa. La richiesta di effettuazione dell'analisi proteomica dovrà essere effettuata dall'anatomo patologo e dal clinico. Il Centro di Coordinamento della Rete per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta fornirà tutte le informazioni necessari per la preparazione e l'invio del campione;
- b. mediante valutazione genetica delle mutazioni.

Modalità di trattamento dei campioni per la diagnosi e la tipizzazione dell'amiloide

Per una ottimale valutazione dei campioni tissutali questi devono essere inviati al laboratorio di Anatomia Patologica in soluzione fisiologica o PBS (soluzione di tampone fosfato 0,1 M ph=7,3) dove saranno poi suddivisi secondo le seguenti modalità:

- **agoaspirato del grasso periombelicale**
 - una parte fissata per la microscopia ottica
 - una parte congelata (nei casi di campione con sufficiente materiale aspirato)
- **prelievo chirurgico del grasso periombelicale**
 - una parte fissata per la microscopia ottica
 - una parte congelata
- **biopsie tissutali** (agobiopsia delle ghiandole salivari minori labiali; biopsia rettale);
 - una parte fissata per la microscopia ottica
 - una parte congelata
- **biopsie di organi** che mostrano segni clinici e/o laboratoristici di probabile coinvolgimento (esempio: rene)
 - una parte fissata per la microscopia ottica
 - una parte fissata per la microscopia elettronica
 - una parte congelata

VALUTAZIONE DEL GRADO DI ESTENSIONE DI MALATTIA: RICERCA DEL DANNO D'ORGANO E SUA QUANTIFICAZIONE CLINICA, LABORATORISTICA E STRUMENTALE

Come già detto, la valutazione basale del grado di estensione di malattia e dell'entità del danno d'organo è essenziale ai fini di una successiva corretta formulazione del giudizio sulla validità della risposta e sull'efficacia del trattamento. Nella tabella 2 sono riassunti i principali parametri necessari per la quantificazione del danno negli organi ed apparati più frequentemente coinvolti.

TABELLA 2: parametri utili per l'identificazione e la quantificazione del danno d'organo nell'amiloidosi sistemica

ORGANO/APPARATO (amiloidosi + frequentemente associate)	SINTOMI CLINICI	PARAMETRI LABORATORISTICI	ESAMI STRUMENTALI
Aspetti ematologici (AL)	Astenia, dolori ossei, emorragie	QPE ed immunofissazione siero e urine, sFLC con ratio κ/λ , emocromo con formula, PT, PTT, dosaggio fattore X	Aspirato e biopsia midollare
Aspetti sierologici e reumatologici (AA, A β 2M, AL)	legati alla malattia di base s. del tunnel carpale artrite - cisti ossee	SAA, PCR, β 2M	Rx, TC, RM articolare
Rene (AL)	edemi	creatinina, GFR, proteinuria 24h	ecografia renale
Cuore (AL, ATTR)	astenia, affaticamento , dispnea, edemi	BNP / NTproBNP, troponine HS	ECG, ECG holter, ecocardiogramma, scintigrafia con TC99DPD, cardioRMN
Sistema nervoso periferico e autonomo (ATTR, AL)	partestesie (spt aa inferiori), ipotensione ortostatica, disfunzione erettile, gastroparesi, diarrea		EMG e VCNP, prove disautonomiche (Tilt table test, RR index, test di sudorazione)
Fegato e milza (AL)	epatosplenomegalia	ALT, AST, ALP, GGT	ecografia, fibroscan
Apparato digerente (AL, ATTR)	macroglossia, nausea e vomito, calo ponderale, diarrea		EGDS, transito intestinale, colonscopia
Occhio	Distrofie corneali tipiche		Valutazione oculistica
Apparato riproduttivo (spt nei maschi)	sterilità, disfunzione erettile	testosterone, SHBG, FSH, LH	

Aspetti ematologici relativi all'amiloidosi AL

Il *quadro proteico elettroforetico (QPE) con immunofissazione* consente l'identificazione e la quantificazione di eventuali componenti monoclonali (CM) sieriche; il *dosaggio della proteinuria delle 24 ore con immunofissazione e ricerca delle proteine di Bence Jones* permettono di evidenziare componenti monoclonali urinarie. E' da notare che la presenza di CM non significa necessariamente che l'amiloidosi sia di tipo AL; infatti il riscontro di MGUS è frequente nei pazienti con età superiore a 65 anni e pertanto è comunque assolutamente necessario tipizzare l'amilioide per non incorrere in diagnosi errate.

La determinazione su siero delle *catene leggere libere circolanti* (sFLC) consente, oltre che la quantificazione dei loro livelli, la valutazione della *ratio kappa/lambda* e il *calcolo della differenza tra FLC amiloidogenica e FLC non amiloidogenica* (kappa meno lambda oppure lambda meno kappa). Nelle amiloidosi i cloni lambda sono in rapporto di 4:1 rispetto a quelli kappa (nel mieloma 2:3). Per escludere l'amiloidosi da mieloma misconosciuto è inoltre necessaria l'esecuzione della *diagnostica per il mieloma* (BOM con FISH, valutazione TC total body low dose, ecc.).

Esistono ormai diversi produttori di reagenti per la determinazione delle sFLC, tuttavia, poiché i reagenti impiegati sono differenti, così come sono differenti i valori normali di riferimento, è importante sapere che i risultati derivanti dall'impiego dell'uno o dell'altro metodo non sono tra loro intercambiabili (Fleming, 2019).

Data la particolare delicatezza di questi dosaggi si raccomanda pertanto il riferimento a Laboratori certificati che periodicamente partecipino ad esercizi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ). Si raccomanda inoltre, una volta iniziato il dosaggio presso un Laboratorio, che il successivo confronto fra livelli di sFLC pre e post trattamento per lo stesso paziente avvenga tramite dosaggi eseguiti sempre con lo stesso metodo e nella stessa struttura.

La *biopsia osteo-midollare*, infine, consente la quantificazione dell'infiltrato plasmacellulare (valore di riferimento < 10%), potendo così fornire anche utili elementi ai fini dell'eventuale distinzione tra amiloidosi AL primitiva e amiloidosi AL in corso di mieloma multiplo.

Per la diagnosi di amiloidosi AL in corso di displasia plasmacellulare, secondo l'International Myeloma Working Group (IMWG) è necessaria la presenza di tutti i seguenti quattro criteri (Rajkumar 2014):

1. Presenza di danno d'organo sistemico correlato all'amilioide (ad esempio, rene, fegato, cuore, tratto gastrointestinale o nervo periferico).
2. Colorazione Rosso Congo positiva nell'organo o tessuto coinvolto (ad esempio, grasso periombelicale, midollo osseo o organi interni).
3. La prova che l'amilioide è correlata alla catena leggera. Questa è da stabilirsi mediante esame diretto dell'amilioide con metodica immunoistochimica su materiale fissato, utilizzando anticorpi validati, o con analisi proteomica basata su spettrometria di massa o con IEM (immuno-elettromicroscopia) in laboratori specializzati.
4. Evidenza di malattia clonale delle plasmacellule (proteina monoclonale sierica o urinaria, anormale ratio kappa/lambda o presenza di plasmacellule clonali nel midollo osseo).

Aspetti sierologici relativi all'amiloidosi AA

In questa forma di amiloidosi è indicata la quantificazione della Proteina C Reattiva, ma soprattutto della *siero amiloide A*, i cui livelli vanno mantenuti, se determinati con metodica nefelometrica, al di sotto dei 10 mg/L. Anche in questo caso è consigliabile che, nel follow-up di malattia, il confronto tra i dosaggi pre e post trattamento si basi su risultati provenienti dal medesimo Laboratorio.

Danno d'organo (relativo a qualunque forma di amiloidosi)

Gli organi più frequentemente coinvolti in corso di amiloidosi sistemica sono *rene* e *cuore*; seguono *sistema nervoso periferico ed autonomo*, *fegato*, *milza*, *apparato gastroenterico* e *apparato riproduttivo* che hanno percentuali di coinvolgimento variabili in funzione delle diverse tipologie di amiloidosi. Altri organi talora coinvolti, anche se con frequenza nettamente inferiore, sono: *cute*, *articolazioni*, *tiroide*, *linfonodi*, *polmone*, *sistema nervoso centrale e tessuti molli* (sindrome del tunnel carpale; ecchimosi periorbitarie da rottura spontanea delle pareti dei piccoli vasi, resi più fragili dalla presenza di depositi di amiloide: fenomeno infrequente, ma patognomnico).

- Il coinvolgimento renale, presente nella maggior parte delle forme di amiloidosi sistemica, consegue alla deposizione di sostanza amiloide e consiste più spesso nello sviluppo di una proteinuria che raggiunge e poi progressivamente supera la soglia del range nefrosico evolvendo poi verso l'insufficienza renale; il quadro ecografico è caratterizzato da iperecogenicità parenchimale tipicamente associata ad aumento della volumetria renale. Fa eccezione il coinvolgimento renale in corso di amiloidosi ApoA-I che consegue invece a deposizione di amiloide in sede tubulo-interstiziale (midollare) con glomeruli indenni, senza proteinuria, e con insufficienza renale lenta e tardiva.
- Il coinvolgimento cardiaco, si osserva nella forma AL, in alcune forme familiari (ATTR, AApoA-I), nella forma senile da transtiretina wild type e più raramente anche nella forma AA. Va ricordato che, ***in caso sospetta amiloidosi cardiaca, gli accertamenti devono essere in primo luogo rivolti all'esclusione di una forma AL e solo successivamente alla valutazione di altre forme.*** Il danno cardiaco da amiloidosi si associa ad aumentati livelli di NT-proBNP (o BNP) e ad aumento delle troponine; poiché, anche in questo caso, vi sono differenze sui valori di riferimento a seconda del tipo di strumento con cui il dosaggio è stato eseguito, si consiglia di rivolgersi sempre al medesimo Laboratorio tenendo in considerazione i valori soglia suggeriti. L'NT pro-BNP è il marker più sensibile anche se non specifico (una concentrazione >332 ng/l raggiunge quasi il 100% di sensibilità per il coinvolgimento cardiaco) e, anche in pazienti asintomatici e con ecocardiogramma negativo per interessamento cardiaco, predice lo sviluppo di amiloidosi cardiaca (Wechalekar, Haematologica 2011). Si ricorda che il BNP può essere utilizzato in luogo dell'NT-proBNP, risultando maggiormente attendibile di quest'ultimo nei pazienti con insufficienza renale.

I possibili reperti strumentali nel coinvolgimento cardiaco sono:

- ispessimento delle pareti, del setto IV (>12mm) e della parete libera del ventricolo dx (>5mm), con iperriflettenza ed aspetto "granuloso" del miocardio all'ecocardio;
- comparsa del cosiddetto fenomeno del "late enhancement" alla risonanza magnetica cardiaca;
- cardiomiopatia pseudo-ipertrofica tipicamente associata a bassi voltaggi elettrocardiografici, soprattutto nelle forme di amiloidosi AL avanzate;
- blocchi atrio-ventricolari di vario grado, fibrillazione atriale e aritmie ventricolari complesse e ripetitive all'ECG-holter;
- captazione, a livello cardiaco, della scintigrafia con traccianti ossei, soprattutto nelle forme di amiloidosi da TTR rispetto ad altre forme (dettagli sull'imaging medico nucleare in ALLEGATO 3).
- Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico ed autonomo è la manifestazione predominante in alcune forme familiari ove si caratterizza per quattro possibili differenti presentazioni cliniche:
 - la FAP tipo I (ATTR) che si caratterizza per una polineuropatia sensitivo-motoria ed autonoma ad esordio sensitivo o/e disautonomico, cioè con disturbi della sensibilità distali agli arti inferiori, ipotensione ortostatica, disturbi della motilità intestinale (gastroparesi e diarrea) e disfunzione erettile;
 - la FAP tipo II (ATTR) che esordisce con una sindrome del tunnel carpale e si complica dopo 4-5 anni con una polineuropatia sensitivo-motoria generalmente più severa agli arti superiori;

- la FAP tipo III (da ApoAI) in cui la polineuropatia sensitivo-motoria ed autonoma si accompagna ad un precoce e più severo coinvolgimento cardiaco e renale;
- la FAP tipo IV (AGel) che si caratterizza per un precoce e prevalente interessamento dei nervi cranici con sintomi quali diplegia facciale, atrofia linguale, ipotrofia dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo.
- Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è raro ed è caratterizzato da emorragie cerebrali spontanee ricorrenti. È tipico delle forme da Aβeta e ACys, mentre ad oggi è raro nelle forme da ATTR e AGel.
- Il coinvolgimento epatico e splenico consiste in organomegalia ecograficamente ben documentabile, con movimento enzimatico (ALP) correlato ad epatopatia colestatica. Alcune segnalazioni suggeriscono anche un possibile ruolo dell'elastografia epatica (fibroscan) nel riconoscimento della malattia: valori di rigidità epatica > 17.3 kPa, in pazienti con danno epatico non fibrotico, sarebbero infatti suggestivi per amiloidosi (Loustaud-Ratti 2011).
- Il coinvolgimento dell'apparato digerente, meno frequente, è caratterizzato da macroglossia, tipica delle forme AL, nausea, vomito e diarrea (quest'ultima soprattutto nelle forme di ATTR familiare).
- Il coinvolgimento dell'apparato riproduttivo maschile, caratteristico della forma da ApoA-I, si estrinseca con sterilità e va indagato mediante studio del profilo andrologico e della spermatogenesi.
- A causa dell'attitudine dei depositi tissutali di amiloide, soprattutto AL, ad adsorbire il fattore X, è possibile lo sviluppo di deficit coagulativi: nel paziente con sospetta amiloidosi, soprattutto prima di procedere a qualunque biopsia d'organo, è pertanto fortemente raccomandato provvedere ad un attento studio della coagulazione.

AMILOIDOSI FAMILIARI: INDAGINI GENETICHE E TRATTAMENTO

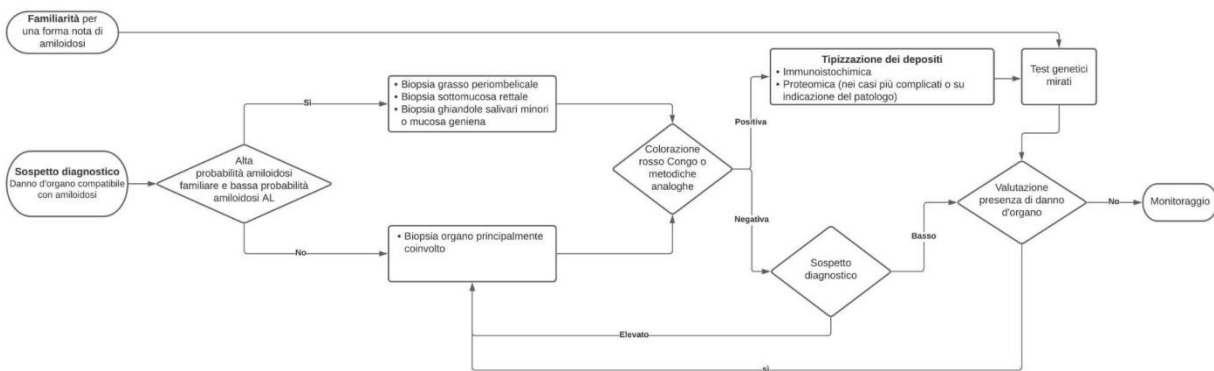
Le forme familiari rappresentano ad oggi il 10-15% di tutte le amiloidosi. Esse derivano da varianti geneticamente trasmesse di alcune proteine e sono tutte autosomiche dominanti.

Hanno decorso meno aggressivo e sviluppo più indolente rispetto alle amiloidosi AL, con sopravvivenza media più lunga e con manifestazioni cliniche ad esordio in età adulta

La diagnosi di amiloidosi familiare si fonda, in aggiunta all'eventuale dato anamnestico familiare positivo, sulla caratterizzazione dei depositi di amiloide e sulla dimostrazione di una mutazione patogenetica in uno dei geni coinvolti.

La clinica, nonché la tipologia di organi e apparati coinvolti sono di aiuto per orientare le ricerche nella giusta direzione, senza che si renda necessario cercare la mutazione contemporaneamente in tutti i geni elencati: ad esempio l'esordio con neuropatia periferica depone più per ATTR, la presenza di cardiopatia per ATTR o AApo A-I, la presenza di proteinuria per AFib, quella di epatopatia colestatica per AApo A-I.

Figura 2: Flow chart diagnostica nel sospetto di amiloidosi familiare (Modificata da Ando 2013)



La SCDU di Genetica e la SCDU di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti - Centro Regionale Trapianti dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, il Laboratorio di Genetica Medica dell'AOU Maggiore della Carità di Novara e l'Istituto Auxologico di Piancavallo (VB) dispongono delle tecnologie di sequenziamento necessarie per eseguire l'analisi genetica delle amiloidosi familiari.

Le indagini genetiche supportano anche la diagnosi delle forme di amiloidosi reattiva (AA) secondarie a sindromi auto-infiammatorie croniche ereditarie caratterizzate da febbri ricorrenti (vedasi paragrafo dedicato).

Per la prescrizione del test genetico, l'informazione e acquisizione del consenso al trattamento dei dati genetici e del campione biologico, si rimanda all'apposita modulistica da inviare al laboratorio insieme al prelievo (tre provette tappo viola, in EDTA, conservate a 4-8°C) e a una breve descrizione clinica del probando.

Un corretto approccio alla diagnosi di amiloidosi familiare richiede:

- l'accertamento della presenza di depositi amiloidi;
- la corretta tipizzazione dei depositi amiloidi, come già sottolineato, con l'uso di metodiche immunoistochimiche, di immunogold e, se necessario, proteomiche;

- la richiesta di test genetici deve essere effettuata in maniera mirata, basandosi sulla presenza di familiari in cui siano già note specifiche mutazioni oppure su una attenta analisi di tutti i dati clinici, laboratoristici e istologici poiché si tratta di esami costosi che, se effettuati su soggetti a bassa probabilità di malattia, possono anche fornire risultati fuorvianti (falsi positivi, presenza di polimorfismi, etc.);
- l'approfondita valutazione familiare, anche mediante *counseling* genetico, per l'eventuale effettuazione di valutazioni prenatali o preconcezionali e per la diagnosi di forme pre-sintomatiche nei familiari; una diagnosi dei portatori presintomatici è infatti particolarmente importante soprattutto in forme come quella da TTR, in cui sono possibili trattamenti in grado di rallentare o impedire la formazione dei depositi amiloidi.

Tabella 3: principali forme di amiloidosi familiare sistemica

Proteina mutata	Principali organi coinvolti e manifestazioni cliniche
Transtiretina	Sistema nervoso periferico, apparato cardiovascolare, apparato gastroenterico, rene, occhio (in alcune mutazioni)
Apolipoproteina A-I	Sistema nervoso periferico, rene, fegato, cuore, laringe, cute. Lo spettro del coinvolgimento d'organo è variabile a seconda del tipo di mutazione
Gelsolina	Sistema nervoso periferico, cornea
Cistatina C	Emorragie cerebrali
Fibrinogeno A	Rene, sistema nervoso periferico
Lisozima	Rene, sistema gastrointestinale, petecchie
Apolipoproteina A-II	Nefropatia

La tabella 3 elenca i principali organi coinvolti nelle principali forme di amiloidosi familiare e rappresenta un ausilio per il percorso diagnostico.

La maggior parte delle forme di amiloidosi familiare presenta un coinvolgimento multiorganico mentre le forme localizzate risultano più rare.

Amiloidosi da transtiretina (ATTR)

L' **amiloidosi da transtiretina (ATTR)** è la forma più comune di amiloidosi ereditaria. Le mutazioni note sono circa 120 e correlano con fenotipi diversi. La transtiretina è prodotta principalmente dal fegato ma una piccola quota è prodotta anche a livello dell'epitelio pigmentato retinico e dei plessi coroidei. Nella maggior parte dei casi i depositi di ATTR sono localizzati nel sistema nervoso periferico ed autonomo e nel cuore; meno frequentemente si osserva un coinvolgimento del vitreo e delle meningi e raramente renale.

Le mutazioni presenti in un numero elevato di famiglie sono poche. La mutazione più frequente è Val30Met che si associa prevalentemente a neuropatia. Altre mutazioni relativamente frequenti associate a un prevalente coinvolgimento cardiaco sono Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, e Leu111Met.

La penetranza della malattia è molto variabile: molti casi possono quindi apparire sporadici anche quando non lo sono. A causa di questi problemi, spesso le ATTR non sono diagnosticate o sono diagnosticate tardivamente con ritardo nel trattamento.

In Italia esistono alcune zone di endemia intorno a Noto in Sicilia e nel saviglianese.

Oltre alle forme familiari di amiloidosi da TTR è possibile il deposito di TTR "*wild type*" che dà origine a forme senili sistemiche (SSA) che colpiscono principalmente i soggetti di sesso maschile dopo la 6^a decade di età. Queste forme coinvolgono primariamente il miocardio, ma formano depositi amiloidi anche nei vasi, a livello polmonare, e nelle strutture legamentose del tunnel carpale. Alcuni dati bioptici indicano che il 25% degli ultra ottantenni sia affetto da SSA (vedasi paragrafo dedicato). La progressione delle amiloidosi secondarie al deposito di TTR "*wild type*" è più lenta di quelle da TTR mutata.

Criteri di ingresso nel percorso diagnostico:

- storia familiare di neuropatia, soprattutto se associata a scompenso cardiaco;
- dolore neuropatico o disturbi della sensibilità di eziologia non nota;
- sindrome del tunnel carpale senza cause apparenti, soprattutto se bilaterale;
- disturbi della motilità gastrointestinale o disfunzioni autonome di eziologia non nota (es. disfunzione erettile, ipotensione ortostatica, vescica neurologica);
- patologia cardiaca (spesso associata a scompenso cardiaco) con ispessimento delle pareti ventricolari in assenza di ipertensione;
- blocchi atrio-ventricolari avanzati di origine non chiara, soprattutto se associati a ispessimento delle pareti cardiache;
- inclusi vitreali del tipo a fiocco di cotone.

Esami da effettuare alla diagnosi:

- Valutazione neurologica
 - Visita neurologica
 - Elettromiografia (nel sospetto di neuropatia delle grosse fibre mielinizzate)
 - Valutazione della risposta simpatica cutanea o, in alternativa, Sudoscan (test che valuta l'integrità del sistema simpatico cutaneo)
 - Test autonomici indicati dallo specialista neurologo in presenza di specifici sintomi e segni di presentazione (es. test disautonomici, tilting test, etc.)
 - Determinazione della densità di fibre nervose intraepidermiche mediante biopsia cutanea in caso di forte sospetto di neuropatia delle piccole fibre e con reperti EMG normali

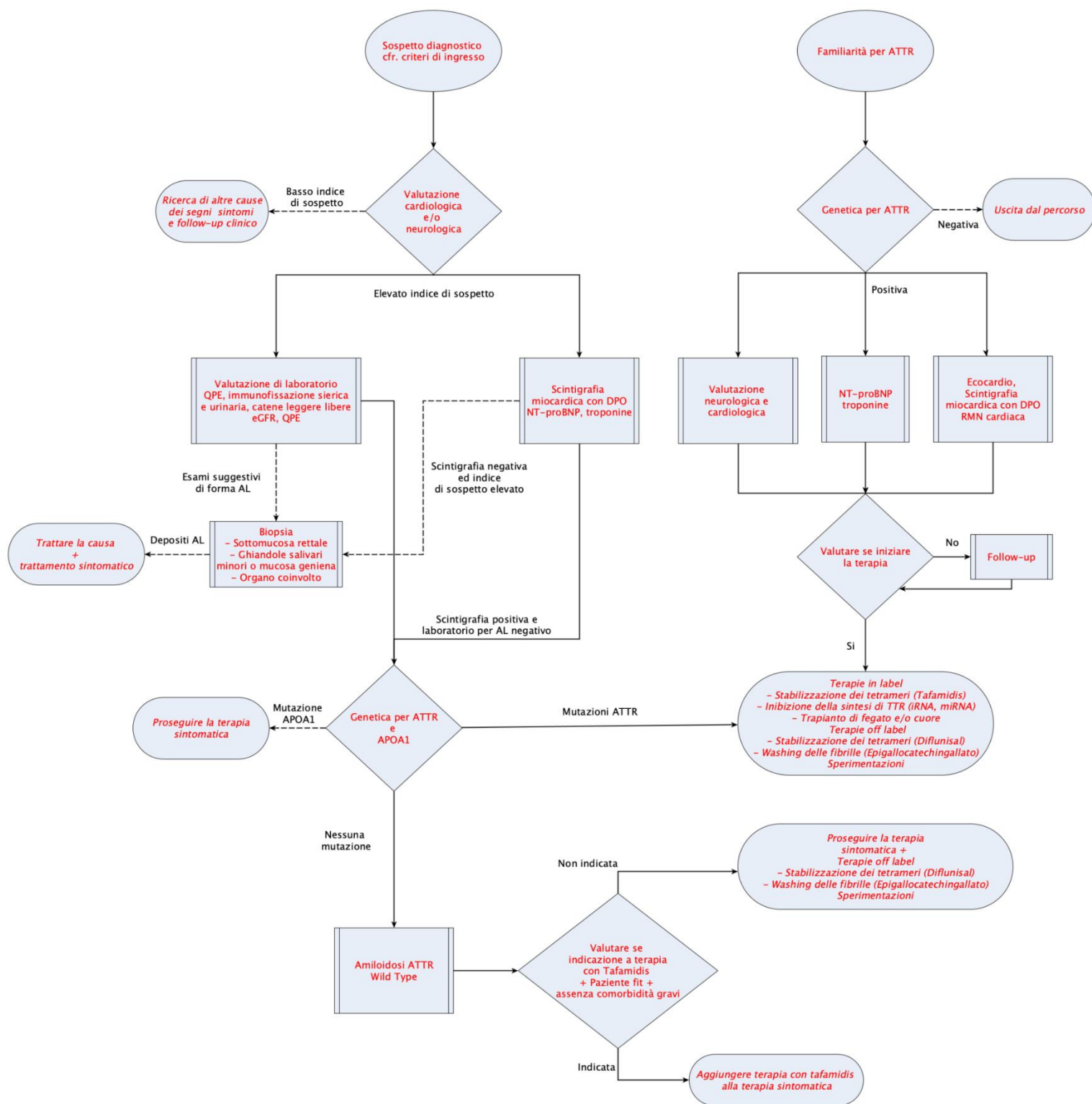


Figura 3 Amiloidosi da Transtiretina mutata e wild type (ATTR)

- Valutazione cardiologica
 - Visita cardiologica
 - ECG
 - Ecocardiogramma
 - Dosaggio NT-pro-BNP o BNP e troponine ad alta sensibilità
 - Holter ECG
 - Risonanza magnetica cardiaca: in casi selezionati sulla base della valutazione cardiologica
 - Scintigrafia ossea whole-body con bifosfonati per la valutazione della captazione cardiaca
- Biopsia delle ghiandole salivari minori o degli organi coinvolti. Nei pazienti con i tipici segni di malattia, soprattutto se provenienti da zone di endemia, un risultato biotico negativo non esclude la diagnosi di malattia ed occorre comunque procedere all'analisi genetica e alla scintigrafia con bifosfonati. Nelle ATTR la biopsia del grasso periombelicale risulta spesso negativa.

Una volta effettuata la diagnosi, per stabilire l'approccio terapeutico più adeguato e la prognosi, occorre procedere con la valutazione del performance status e dell'mBMI (BMI moltiplicato per l'albuminemia in g/l, utilizzato per la valutazione dello stato nutrizionale e dell'eventuale cachessia).

La terapia delle amiloidosi da TTR si basa su tre cardini:

1. **Terapia di supporto e controllo delle principali manifestazioni cliniche**

- Aritmie: impianto di pacemaker o terapia farmacologica
- Scompenso cardiaco: diuretici, ACE inibitori, ultrafiltrazione peritoneale negli scompensi refrattari.
- Ipotensione ortostatica: midodrina, elastocompressione arti inferiori
- Disturbi gastrointestinali: metoclopramide
- Diarrea severa: loperamide
- Dolore neuropatico: pregabalin, gabapentin, amitriptilina, duloxetina
- Sindrome del tunnel carpale: intervento chirurgico
- Xerostomia: cevimelina
- Ipoglicemia: assunzione di glucosio
- Insufficienza renale: diuretici, emodialisi, dialisi peritoneale
- Anemia: eritropoietina, ferro, B12, folati
- Ipotiroidismo: levotiroxina
- Amiloidosi oculare: vitrectomia, trabeculotomia

2. **Terapia per inibire la formazione ed il deposito di sostanze amiloidi**

- **Tafamidis:** è un farmaco che permette di stabilizzare i tetrameri di TTR. prevenendo la formazione di aggregati pre-fibrillari e fibrillari di TTR. Gli studi di fase 2/3 hanno mostrato buona tollerabilità e possibile rallentamento della progressione di malattia nei pazienti in stadio 1. I principali effetti collaterali sono il possibile peggioramento della diarrea e l'insorgenza di infezioni urinarie e genitali. Il farmaco è approvato in Italia per i soli pazienti con neuropatia e in stadio 1 (soggetti in grado di deambulare) mentre non è attualmente presente l'indicazione all'utilizzo del farmaco negli stadi 2 e 3. Recentemente il farmaco è stato approvato per le cardiopatie amiloidotiche da TTR (sia mutata che *wild-type* in classe NYHA 1 e 2 di età inferiore ai 90 anni. I risultati degli studi clinici non evidenziano tuttavia un miglioramento della curva di sopravvivenza prima di 15-18 mesi di trattamento. Inoltre, nessuno studio fino ad oggi pubblicato evidenzia se i risultati ottenuti siano applicabili anche ai pazienti di età superiore agli 80 anni o se siano dovuti principalmente agli effetti su pazienti di età inferiore. Date queste premesse occorre quindi un'attenta valutazione della speranza di vita del paziente, della *fit* e della presenza di altre patologie che potrebbero contribuire ad un peggioramento della qualità di vita prima della prescrizione.

La prescrizione del farmaco richiede l'**inserimento nel registro AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio** e nel **registro per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta**.

- **Diflunisal:** è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo che stabilizza i tetrameri di TTR. E' possibile ottenerlo come farmaco estero tramite le farmacie ospedaliere. I principali rischi sono connessi ai sanguinamenti gastroenterici e al danno della funzione renale.
 - **Patisiran:** si tratta di un farmaco di terapia genica e precisamente di uno small interfering RNA (siRNA) veicolato da nanosfere con target selettivo per il fegato che blocca la sintesi della TTR prevenendo quindi la formazione di aggregati; si è dimostrato efficace in studi di fase 2/3 sia in pazienti con neuropatia in stadio 1, 2 e 3 e con solo interessamento cardiaco; è già approvato da EMA e AIFA. L'utilizzo è al momento limitato ai pazienti con mutazione genetica nota. La prescrizione del farmaco richiede l'**inserimento nel registro AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio** e nel **registro per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta**.
 - **Inotersen:** si tratta di un farmaco di terapia genica e precisamente di un oligonucleotide antisense (ASO) con selettivo target epatico che determina blocco della sintesi di TTR prevenendo la formazione di aggregati; si è dimostrato efficace in studi di fase 2/3 sia in pazienti neuropatia in stadio 1 che in stadio 2 e con interessamento cardiaco; è già stato approvato da EMA e AIFA. L'utilizzo è al momento limitato ai pazienti con mutazione genetica nota. La prescrizione del farmaco richiede l'**inserimento nel registro AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio** e nel **registro per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta**.
 - **Trapianto di fegato e/o di cuore:** è la principale opzione terapeutica per i pazienti affetti da forme familiari con manifestazioni cliniche lievi o moderate. Si è dimostrato molto efficace nei soggetti portatori di variante V30M con esordio precoce e senza interessamento cardiaco, mentre per i pazienti con esordio tardivo e per i portatori di mutazioni non-V30M i risultati non sono stati altrettanto buoni. Va effettuato solo in seguito ad una valutazione multispecialistica del caso clinico e va ricordato che esso non arresta la formazione di depositi a livello del vitreo e delle leptomeningi.
3. **Terapia per rimuovere i depositi amiloidi:**
- **Doxiciclina + acido taurodesossicolico:** l'uso combinato della doxiciclina (che riduce la formazione di fibrille e disgrega i depositi fibrillari) e dell'acido taurodesossicolico (che riduce gli aggregati non fibrillari di TTR) hanno dimostrato un effetto sinergico nel ridurre il deposito fibrillare su modelli animali. I risultati di uno studio di fase due open label non sono stati conclusivi e ulteriori indagini sono necessarie per valutarne l'efficacia nei pazienti con ATTR.
 - **Epigallocatechingallato (EGCG):** sono in corso degli studi per valutarne l'efficacia che, secondo alcuni dati preliminari, sembra essere buona nelle forme da AL e ATTR. Attualmente l'EGCG è prodotto come farmaco galenico dall'ASL Città di Torino (Farmacia dell'Ospedale Maria Vittoria).

AMILOIDOSI AA

TABELLA 4: malattie associate allo sviluppo di amiloidosi reattiva (AA)

(da Papa R e Lachmann HJ, *Rheum Dis Clin N Am* 2018 – modificata)

INFEZIONI CRONICHE • Tuberculosis • Lebbra • Morbo di Whipple • Bronchiectasie infette • Osteomieliti • Pielonefrite cronica • Endocardite batterica cronica subacuta • Ulcere cutanee croniche	IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE E SECONDARIE • Immunodeficienza comune variabile • Ipogammaglobulinemia • Sindrome da iper-IgM • Agammaglobulinemia X-linked • Neutropenia ciclica • HIV/AIDS	CONDIZIONI FAVORENTI LO SVILUPPO DI INFEZIONI CRONICHE • Fibrosi cistica • Bronchiectasie • Sindrome di Kartagener • Epidermolisi bullosa • Abuso di droghe endovena • By-pass digiuno-ileale • Paraplegia • Anemia falciforme
TUMORI SOLIDI • Adenoma epatico • Adenocarcinoma del polmone • Adenocarcinoma dell'intestino • Carcinoidi • Carcinoma a cellule chiare del rene • Mesotelioma • Sarcomi • Tumore stromale gastrointestinale	TUMORI EMATOLOGICI • Malattia di Castleman • Leucemia a cellule capellute • Linfoma di Hodgkin • Macroglobulinemia di Waldenstrom	MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI • Morbo di Crohn • Rettocolite ulcerosa
ARTRITI INFIAMMATORIE • Morbo di Still dell'adulto • Spondilite anchilosante • Artrite idiopatica giovanile • Artrite psoriasica • Artrite reumatoide • Gotta • Sindrome di Reiter	VASCULITI SISTEMICHE • Malattia di Behçet • Arterite a cellule giganti • Poliarterite nodosa • Polimialgia reumatica • Arterite di Takayasu • Vasculiti ANCA associate • Lupus Eritematoso Sistemico	SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE GENETICHE • Febbre familiare mediterranea • TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) • Sindrome di Muckle-Wells • Sindrome NOMID/CINCA • Sindrome da iper IgD
	ALTRE CAUSE • Fibrosi retroperitoneale • Sarcoidosi • Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite) • Mixoma atriale • Aneurisma infiammatorio dell'aorta addominale • Sindrome di Schnitzler • Istiocitosi dei seni con linfadenopatia massiva	

La tabella 4 riporta l'elenco delle malattie neoplastiche, infiammatorie o infettive croniche nel corso delle quali è stata descritta un'associazione con lo sviluppo di amiloidosi AA; tra esse, quelle di cui è più frequente il riscontro e

più robusto il sospetto di un ruolo patogenetico sono le artriti croniche e le malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

Attualmente, in seguito all'introduzione di nuovi approcci terapeutici per le malattie sopraindicate, sta aumentando l'incidenza relativa delle amiloidosi secondarie a sindromi autoinfiammatorie di origine monogenica. In presenza di amiloidosi AA devono quindi essere avviate tutte le indagini anamnestiche, cliniche, laboratoristiche e strumentali necessarie ad identificare la malattia di base: laddove il ruolo patogenetico nell'associazione con l'amiloidosi AA da parte della malattia di base sia fortemente sospetto è raccomandato orientare nei confronti di quest'ultima tutti i successivi provvedimenti, medici o chirurgici, finalizzati ad ottenere il controllo del processo flogistico/infettivo, o la rimozione chirurgica della neoplasia di partenza. In questi casi, la scelta della terapia ottimale varia quindi necessariamente in funzione della malattia di base, con il comune obiettivo di mantenere la concentrazione della proteina di fase acuta siero amiloide A (SAA), che è anche il precursore amiloidogenico, al di sotto dei 10 mg/L: questa è infatti la soglia al di sotto della quale si è osservata regressione dei depositi tissutali di amiloide AA con recupero funzionale degli organi colpiti. L'amiloidosi AA colpisce il rene nel 90% dei casi esordendo tipicamente con manifestazioni proteinuriche.

Amiloidosi AA secondarie a sindromi autoinfiammatorie

Le sindromi autoinfiammatorie sistemiche rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di amiloidosi AA. Le amiloidosi osservate in corso di sindromi autoinfiammatorie familiari sono generalmente distinte dalle amiloidosi familiari in quanto le mutazioni non colpiscono proteine amiloidogeniche, bensì proteine coinvolte nella risposta immunitaria innata.

La [tabella 5](#) illustra i geni coinvolti nello sviluppo di sindromi autoinfiammatorie sino ad oggi noti.

Tipicamente le sindromi autoinfiammatorie sono caratterizzate da episodi febbrili ricorrenti, presenza di rash cutanei, eventuale coinvolgimento articolare artritico, possibili algie addominali e coinvolgimento multiorgano. La periodicità e durata degli attacchi febbrili, il coinvolgimento d'organo e il tipo di rash cutaneo variano a seconda dei geni coinvolti.

Esenzialità dei pazienti affetti da sindrome autoinfiammatoria

I pazienti affetti da sindrome autoinfiammatoria possono ottenere l'esenzione dalle spese sanitarie a prescindere dalla presenza di amiloidosi. I codici di esenzione da utilizzare sono:

- RCG161 Sindromi autoinfiammatorie ereditarie/familiari
- RC0241 Febbre mediterranea familiare
- RC0243 Sindrome TRAPS

Come previsto dal DM 279/2001 i familiari di pazienti affetti da sindrome autoinfiammatoria possono usufruire della partecipazione alle spese sanitarie per l'effettuazione degli esami necessari ad escludere o confermare la patologia (dosaggio degli indici di flogosi e test genetici sul gene presente nel probando).

Tabella 5: geni coinvolti nello sviluppo delle sindromi autoinfiammatorie

Patologia	Gene	Trasmissione	Amiloidosi	Clinica	Terapia	Sede di esecuzione del test genetico
FMF	MEFV	AR (però la malattia può insorgere nel 10% degli eterozigoti)	11%	Gli attacchi febbrili durano 1-4 giorni e sono accompagnati da algie addominali (peritonite), dolori toracici (pleurite), monoartriti ed eritema "erisipela like" Gli attacchi ricorrenti possono associarsi a anemia da malattia cronica, splenomegalia, algie da sforzo agli arti inferiori.	Colchicina, IL-1 β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Città della Salute e della Scienza
TRAPS	TNFRSF 1A	AD	14-25%	Gli attacchi febbrili durano 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. Gli attacchi ricorrenti possono associarsi a anemia da malattia infiammatoria cronica e splenomegalia.	Steroidi, TNF bloccanti, IL-1 β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Città della Salute e della Scienza
FCAS	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 β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
MWS	NLRP3	AD (presenza di cluster familiari)	33%	Gli attacchi febbrili durano 1-3 giorni. Sono accompagnati da rash orticarioidi, congiuntivite, dolori addominali, artralgie. Cronicamente può svilupparsi sordità neuro-sensoriale, amiloidosi e rash cutanei anche in assenza di febbre.	IL-1 β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
NOMID/CINCA	NLRP3	AD (possibile presentazione sporadica)	Rara	Episodi febbrili di breve durata. Presenza di sintomi di lunga durata o cronici quali i rash orticarioidi. Cronicamente possono svilupparsi meningiti asettiche, ritardo mentale, papilledema, sordità, uveiti, congiuntiviti, artriti delle grosse articolazioni, contratture muscolari	IL-1 β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta

FCAS2	NLRP1 2	AD	Non descritta			Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
HIDS	MVK	AR	Molto rara	Gli attacchi febbrili durano 3–7 giorni e sono accompagnati da rash cutanei maculo-papulosi, adenomegalia cervicale, artralgie, poliartrite simmetrica, dolori addominali (peritonite) e diarrea.	Steroidi, IL-1β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Città della Salute e della Scienza
PAPA	PSTPIP 1/ CD2BP	AD	Non descritta	Rash papulo-pustoloso; episodici post-traumatici che evolvono in pochi giorni verso ulcere necrotiche; pustole acneiformi episodiche; artriti episodiche.		Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
DIRA	IL1RN	AR	Non descritta	Episodi non febbrili caratterizzati da rash pustolosi ittiosiformi e da lesioni osteolitiche multifocali	IL-1β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
Sindrome di Schnitzler	Non noto			Febbri episodiche di 1-2 giorni di durata, rash orticarioide, artralgie o artriti Nel cronico possono svilupparsi linfadenopatie, splenomegalia, algie ossee, gammopatia monoclonale IgM	IL-1β bloccanti (Anakinra, Canakinumab), steroidi	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
Sindrome di Majeeed	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-1β bloccanti (Anakinra, Canakinumab), steroidi	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta
Sindrome 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-1β bloccanti (Anakinra, Canakinumab)	Non effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta

Legenda: FMF = Febbre Mediterranea Familiare, MEFV = MEditerranean FeVer gene, IL-1β = interleuchina 1 beta, TRAPS = sindrome periodica associata al tumor necrosis factor (TNF) receptor, TNFRSF1A = tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, HIDS = sindrome da iperimmunoglobulinemia D, MVK = mevalonico chinasi, MWS = sindrome di Muckle-Wells, NLRP3 = recettore Nod-like con dominio pirinico 3, FCAS = sindrome familiare associata al freddo, CINCA/NOMID = sindrome infantile cronica neuro-cutanea articolare / sindrome infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale, PAPA = artrite piogenica, pioderma gangrenoso e acne, NOD2 = Proteina 2 contenente il dominio di legame e oligomerizzazione dei nucleotidi, DIRA = deficit di antagonista del recettore dell'Interleuchina 1, IL-1RN = antagonista dell' interleuchina 1.

Follow-up dei pazienti

Il follow-up dei pazienti affetti da sindromi autoinfiammatorie può essere diviso in una fase antecedente lo sviluppo dell'amiloidosi ed in una fase successiva all'eventuale sviluppo di amiloidosi.

- 1) Fase pre-amiloidosi
 - a) Monitoraggio semestrale degli indici di flogosi: PCR, VES, SAA
 - b) Monitoraggio annuale della funzione renale e della proteinuria
 - c) Monitoraggio degli organi bersaglio delle specifiche patologie causali
 - d) Terapia causale delle specifiche patologie sottostanti (cfr. tabella 5).
 - i) Si sottolinea che l'uso della colchicina, degli steroidi e degli anti TNF risultano "off label" per la cura delle malattie autoinfiammatorie. Occorre pertanto acquisire il consenso informato del paziente al trattamento.
 - ii) Il Canakinumab è sottoposto a monitoraggio AIFA.
- 2) In presenza di amiloidosi, oltre all'intensificazione della terapia di base, occorre attuare una terapia ed un follow-up della funzione renale e della proteinuria in quanto l'organo principalmente coinvolto da questa forma di amiloidosi è il rene. Il paziente con amiloidosi renale AA può anche essere avviato a studi sperimentali. Per avere ulteriori informazioni a riguardo si può contattare il CMID - Centro di Coordinamento della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta o consultare il sito della Società Italiana per lo studio delle Amiloidosi (www.amiloidosi.it).

AMILOIDOSI SISTEMICA SENILE

Forma di amiloidosi che colpisce prevalentemente (anche se non esclusivamente) i maschi ultrasessantenni, caratterizzata da deposizione cardiaca di transtiretina cosiddetta "wild type", cioè non mutata.

Si manifesta clinicamente con cardiopatia restrittiva, aritmie atriali e anomalie della conduzione, con la possibile presenza di sindrome del tunnel carpale spesso bilaterale; nonostante colpisca soggetti anziani, ha una progressione nettamente più lenta rispetto all'interessamento cardiaco che si osserva in corso di amiloidosi AL.

Come già precedentemente riportato, la diagnosi di certezza dovrebbe basarsi sul riscontro di depositi di amiloide reattivi all'anticorpo anti-TTR alla biopsia endomiocardica, in assenza di mutazioni del gene per la TTR all'analisi genetica.

Tuttavia, a causa dei rischi connessi a questa manovra invasiva, e vista l'elevata specificità della scintigrafia ossea whole-body con ^{99m}Tc-DPD o analoghi, è possibile utilizzare questa metodica al fine di confermare precocemente e in maniera non invasiva il coinvolgimento cardiaco (come più dettagliatamente descritto in allegato 3). La refertazione di questo esame richiede esperienza specifica viste anche le importanti implicazioni terapeutiche della diagnosi. L'analisi genetica (gene TTR e gene APO-A1) risulta tuttavia mandatoria al fine di escludere la presenza di forme secondarie a mutazioni. Occorre inoltre escludere con certezza la presenza di eventuali patologie monoclonali (vedasi oltre).

Dal punto di vista del trattamento l'uso del Tafamidis è stato approvato per le cardiopatie amiloidotiche da TTR (sia mutata che *wild-type* in classe NYHA 1 e 2 di età inferiore ai 90 anni. I risultati degli studi clinici non evidenziano tuttavia un miglioramento della curva di sopravvivenza prima di 15-18 mesi di trattamento. Inoltre, nessuno studio fino ad oggi pubblicato evidenzia se i risultati ottenuti siano applicabili anche ai pazienti di età superiore agli 80 anni o se siano dovuti principalmente agli effetti su pazienti di età inferiore. Al fine di ottimizzare l'uso delle risorse

a disposizione è quindi auspicabile una regolamentazione che riservi l'uso di questi farmaci ad alto costo solo a quei sottogruppi di pazienti che, per età non troppo avanzata (indicativamente < 80 anni), in assenza di gravi comorbidità, in discrete condizioni generali e con classe NYHA ≤ 2 , abbiano reale possibilità di giovarsene. La prescrizione del farmaco richiede l'**inserimento nel registro AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio** e nel **registro per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta**.

Attualmente è possibile trattare i pazienti con terapie "off-label" mutate da studi sulle forme familiari e basate sull'uso di Diflunisal (nei pazienti senza compromissione della funzione renale) o di Doxyciclina, associati all'acido taurodesossicolico e all'epigallocatechingallato. Tali approcci potranno in futuro essere utilizzati per i pazienti non eligibili ad altre terapie.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'AMILOIDOSI AL

STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

L'ibridazione in situ fluorescente (FISH) ha un ruolo prognostico fondamentale nell'amiloidosi AL primitiva non trattata ed è necessaria per guidare le decisioni terapeutiche. Spesso il clone amiloidogenico è caratterizzato da anomalie cromosomiche: le più frequenti nell'amiloidosi AL sono la t (11;14) (50%), la monosomia 13/del (13q) (36%), le trisomie (26%) e la gain1(q21) (20%).

La presenza di t(11;14) è associata a prognosi peggiore se i pazienti sono trattati con bortezomib e immunomodulante (IMiD). Pertanto, poiché questi pazienti hanno una percentuale inferiore di risposte maggiori o uguali alla very good partial response (VGPR) e una sopravvivenza globale (OS) inferiore quando trattati con bortezomib, devono essere considerati per il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) o per il trattamento con melphalan a dose standard, invece la gain1(q21) ha una prognosi peggiore se trattata con melphalan orale.

Anche le trisomie sono associate a una OS più breve, e i pazienti beneficiano solo di terapia con melphalan.

Le alterazioni FISH ad alto rischio tipiche del Mieloma Multiplo, t (4; 14), t (14;16) e del (17p) sono invece poco frequenti nei pazienti con amiloidosi AL e non sono legate a prognosi sfavorevole quando trattate con bortezomib.

Tabella 6. Stadiazione del danno cardiaco e renale nell'amiloidosi AL (Milani 2018)			
Sistema di stadiazione	Marcatori e soglie	Stadi	Esiti*
Cardiaco	NT-proBNP >332ng/L BNP > 81 ng/L cTnT>0.035ng/mL (oppure cTnI>0.1 ng/mL, ovvero superamento del valore soglia del Kit in uso)	I nessun marcatore sopra soglia II un marcatore sopra soglia IIIa. Entrambi i marcatori sopra soglia e NT-proBNP<8500 ng/L IIIb. Entrambi marcatori sopra soglia e NT-proBNP≥ 8500ng/L	I sopravvivenza mediana non raggiunta, 60% sopravvive 10 anni II sopravvivenza mediana 49 mesi IIIa. Sopravvivenza mediana 14 mesi IIIb. Sopravvivenza mediana 5 mesi

Cardiaco secondo revisione Mayo Clinic	NT-proBNP>1800ng/L cTnT>0.025ng/mL dFLC>180 mg/L	I nessun marcatore sopra soglia II un marcatore sopra soglia III due marcatori sopra soglia IV tre marcatori sopra soglia	I sopravvivenza mediana non raggiunta, 55% sopravvive 10 anni II sopravvivenza mediana 57 mesi III sopravvivenza mediana 18 mesi IV sopravvivenza mediana 6 mesi
Renale	eGFR<50 mL/min per 1.73m ² proteinuria >5g/24ore	I eGFR sopra soglia <u>E</u> proteinuria sotto soglia II eGFR sotto soglia OPPURE proteinuria sopra soglia III <u>sia</u> eGFR sotto soglia, <u>sia</u> proteinuria sopra soglia	I 1% di rischio dialisi a 2 anni II 12% di rischio dialisi a 2 anni III 48% di rischio dialisi a 2 anni

cTn, troponina cardiaca; dFLC, differenza tra la catena leggera amiloidogenica e l'altra catena; eGFR, stima del tasso di filtrazione glomerulare; NT-proBPN, frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B.
*Osservazioni condotte su 1065 pazienti con amiloidosi AL di recente diagnosi presso il Centro per lo studio e la cura delle amiloidosi sistemiche, Università degli Studi di Pavia.

Tabella 7 Nuovo modello prognostico per pazienti affetti da Amiloidosi AL-IgM correlata		
Fattori	Punteggio	Sopravvivenza mediana (in mesi)
NT-pro BNP>332 ng/L BNP > 81 ng/L	1	
cTnT>0.035 µg/L oppure cTnI>0.1 µg/L	1	
Coinvolgimento epatico	1	
Coinvolgimento sistema nervoso periferico/sistema nervoso autonomo	1	
Stadiazione secondo Mayo		
1	0	90
2	1	33
3	2 o più	16

AL, catene leggere; cTnI troponina cardiaca I; cTnT, troponina cardiaca; IgM immunoglobuline M; NT-proBNP, frammento N-terminale del peptide natriuretico tipo B. (Sachchithanantham 2016)

Si sottolinea come le attuali metodiche di determinazione delle troponine ad alta sensibilità utilizzino valori di cut-off diagnostico differenti rispetto a quelli impiegati nella letteratura che finora si è occupata di stadiare il rischio dei pazienti affetti da amiloidosi AL. Occorre quindi che i pazienti con coinvolgimento cardiaco, in cui le troponine dosate con le nuove metodiche risultino alterate, vengano individualmente sottoposti ad una valutazione multidisciplinare prima di decidere il migliore approccio terapeutico al singolo caso. Per NT-proBNP sono invece presenti dei lavori di validazione dell'uso alternativo del BNP che pongono come valore equivalente ai 332 pg/ml di NT-proBNP 81 pg/ml di BNP.

Terapia delle amiloidosi AL

La terapia non va iniziata prima di essere giunti a individuare con certezza il tipo di amiloidosi in causa e di avere ottenuto i parametri necessari per la valutazione del rischio e per la definizione della risposta al trattamento:

- caratterizzazione dei depositi di amiloide (la sola presenza di depositi amiloidi in un paziente con gammopatia monoclonale non è sufficiente per fare diagnosi di amiloidosi AL, occorre una loro tipizzazione);
- quantificazione delle catene leggere libere circolanti;
- quantificazione di NT-proBNP o BNP e cTnT (o cTnI).

L'obiettivo della terapia è il raggiungimento di almeno di una risposta parziale associata a risposta d'organo (Gertz 2010).

Il tipo di terapia da adottare dipende sia dagli esiti degli esami citogenetici sia dalla stadiazione di malattia così come formulata nelle tabelle 6 e 7.

La tabella 8 (Merlini 2017) suddivide i pazienti in base alla severità clinica basandosi anche sui criteri di performance status o ECOG riportati nella successiva tabella 9 (Oken 1982).

Tabella 8. Esiti del trattamento dell'amiloidosi AL con differenti regimi iniziali a seconda della severità della malattia						
Gravità della malattia	Trattamen to	Pazienti	Risposta ematologica % (CR %, VGPR%)	Risposta dell'organo	PFS (mesi, valori mediani)*	Sopravvivenza (anni, valori mediani)
Lieve (15%-20%), età <65, stadio I/II iniziale, NT-proBPN<5000 ng/L, cTnT<0.06 ng/mL, cTnl<75 ng/L, ECOG 0-1, eGFR>50mL/min. no sanguinamento gastrointestinale	ASCT	1536	Dopo 2007 71(37, ----)	Dopo 2007 K32	NR	68% a cinque anni
	ASCT	629	----(35, ----) 45 CR con Mel 200 34 CR con Mel 100-140	-	NR	7.6
Moderata (50%-60%), stadio II e IIIa, ECOG 1-2, SBP>100mm Hg, NT-proBPN<8500 ng/L	CyBorD	128 Stadi II e IIIa	66(20,27)	H22 K25	13	5
	BMDex	87 (19 stadio IIIb)	69(42,13)	H16 K16	39	53% a cinque anni
	MDEex	119 (12 stadio IIIb)	76(31, 29)	H37 K24	30	7.4
Severa(15%-20%), stage IIIb, NT-proBPN>8500 ng/L, SBP<100mm, ECOG 4, NYHA 3-4	CyBorD attenuato	43	42(14,9)	H4	NR	7 mesi
	MDEex attenuato	62	37(9,15)	H18	NR	7 mesi
cTnT, troponina cardiaca; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, tasso stimato di filtrazione glomerulare; H: heart (cuore); K, kidney (rene); NR, non riportato; NYHA classi di insufficienza cardiaca della New York Heart Association; PFS, sopravvivenza senza progressione della malattia; SBP, pressione sistolica.						
* Non ci sono criteri validati di progressione della malattia per amiloidosi AL e la sopravvivenza senza progressione di						

malattia (PFS) è codificata in modo diverso a seconda degli studi.

(Merlini 2017)

Tabella 9 – ECOG performance status secondo Oken MM et al, 1982.

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.

Paziente FIT

La terapia di prima scelta è il trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) condizionato con Mel 200 mg/mq.

Nel paziente con plasmacellule > 10% nel midollo osseo la terapia di induzione con regimi a base di Bortezomib migliora significativamente la qualità della risposta dopo ASCT e risulta quindi fortemente indicata. Occorre invece non utilizzare regimi con alchilanti che altererebbero la raccolta di cellule staminali.

Nel paziente con plasmacellule < 10% si può considerare l'omissione dell'induzione e il ricorso diretto al trapianto.

Induzione con CyBorDex (ciclofosfamide, bortezomib, desametasone) e ASCT:

- 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/m² 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.

Almeno 3 cicli e poi rivalutazione malattia (remissione sierologica completa e risposta d'organo); proseguire fino alla migliore risposta.

Mobilizzazione:

primo tentativo con solo fattore di crescita (eventuale aggiunta di plerixafor), se inefficace (CTX 3 g tot) + GCSF

Condizionamento:

melfalan 200 mg/mq

Il consolidamento con regimi a base di bortezomib in soggetti che non riescono a ottenere una CR dopo ASCT aumenta il tasso di CR a quasi il 60% (ripetere lo stesso ciclo dell'induzione).

Pazienti a rischio intermedio, non idoneo per ASCT, stadio I-IIIa (~60% dei pazienti)

Daratumumab è indicato da EMA in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica AL di nuova diagnosi, ECOG ≥ 2 , stadio I-II-IIIa, EGFR > 20 ml/min:

- DARATUMUMAB IV o sc: iv 16 mg/kg somministrato settimanalmente per le prime 8 settimane (2 cicli), poi ogni due settimane per 4 cicli (ciclo 3-6) e infine ogni 4 settimane per 24 cicli o prima se progressione di malattia; sc: 1800 mg in 15 ml.
- Cy: 300mg/m² (dose massima settimanale di 500mg) come dose settimanale orale o EV (giorni 1, 8, 15, 22) in un ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli.
- Bor: 1,3mg/m² di Bortezomib settimanalmente (giorni 1, 8, 15, 22) in un ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli.
- Dex: dose totale di 40mg a settimana (giorni 1, 8, 15, 22). Nei giorni di somministrazione di Daratumumab, i soggetti ricevono 20mg il giorno della somministrazione come premedicazione e 20mg il giorno dopo alla somministrazione. Nelle settimane in cui non viene fatta infusione di Daratumumab, il Desametasone dev'essere assunto 40mg a settimana: 40mg in un solo giorno oppure diviso in 2 giorni. Nei pazienti > 70 anni valutare 20 mg/settimanali.

Se daratumumab non è accessibile, considerare:

- CyBorD. Preferito nei pazienti con controindicazioni potenzialmente reversibili ad ASCT e in quelli con eGFR <30 ml/min per 1,73 m². Meno efficace nei pazienti con t(11;14)

CY-BOR-DEX: (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/m² 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.

- BMdex. Supera potenzialmente gli effetti di t(11;14) e gain 1(q21)

BMDEX [bortezomib, 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 GFR ≤ 30 mL/min);
 - Dex: 40 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).
cicli di 28 giorni.
- oppure
- Vel 1.3 mg/m² giorni 1, 8, 15, 22;
 - Mel 9 mg/m² giorni 1-4; 6 mg/m² (se sCr > 2.5 mg/dL),
 - Dex 40 mg (20 mg se 70 aa o coinvolgimento cardiaco).
cicli di 28-42 giorni.

- Nei pazienti con controindicazione a bortezomib:

M-DEX (melphalan, desametasone):

- Mel 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se GFR ≤ 30 mL/min);
- Dex: 40 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).
cicli di 28 giorni. 9 cicli totali.

Opzioni attualmente in fase di valutazione in studi clinici:

- Carfilzomib in pazienti con neuropatia periferica senza coinvolgimento cardiaco rilevante
- Venetoclax in pazienti con t(11;14)

Paziente **FRAIL**

MDEX (melphalan, desametasone) attenuato:

- Mel 0.22 mg/Kg giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se GFR $\leq$ 30 mL/min);
- Dex: 20 mg giorni 1-4 (oppure 1-8-15-22).

cicli di 28 giorni.

BMDEX [bortezomib, 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 GFR $\leq$ 30 mL/min);
- Dex 20 mg giorni 1-8-15-22.

cicli di 28-35 giorni. 9 cicli totali.

Outcome

Lo scopo del trattamento è raggiungere almeno una Very Good Partial Response (VGPR).

Un ulteriore miglioramento della funzione cardiaca o renale dopo remissione completa (CR) può essere ottenuto raggiungendo uno stato di negatività per una malattia minima residua, valutato mediante citofluorimetria.

La malattia va rivalutata ad ogni ciclo.

- 1) Il trattamento va proseguito (fino al 9 ciclo) se si ottiene almeno:
 - a) VGPR o remissione parziale (PR) con risposta d'organo al controllo dopo il secondo ciclo
 - b) CR al secondo controllo (dopo il quarto ciclo)
- 2) Il trattamento va riconsiderato se:
 - a) Refrattarietà (assenza di risposta) al primo controllo
 - b) Esaurimento della risposta fra un controllo e il precedente
 - c) Risposta inferiore a PR dopo il secondo ciclo
 - d) Progressione di malattia (PD) tra un controllo e quello precedente
 - e) Tossicità inaccettabile.

Malattia refrattaria o recidiva

I pazienti che non ottengono una risposta soddisfacente (VGPR) dovrebbero passare a una terapia di seconda linea il prima possibile. Ad ora non ci sono prove a sostegno di una terapia di mantenimento nei responders, che dovrebbero essere seguiti con un Fu a breve termine (1-3 mesi). Tuttavia, non c'è consenso su quando il trattamento deve essere iniziato alla ricaduta. I criteri di progressione dell'organo predicono una sopravvivenza più breve del paziente e tale progressione non dovrebbe essere attesa prima di iniziare la terapia di salvataggio. Nel follow-up dei pazienti è necessario monitorare i livelli delle FLC sieriche

Per i pazienti ricaduti/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.).

Tabella 10 – Andamento dei pazienti con amiloidosi AL recidiva/refrattaria che hanno ricevuto terapia salvavita con diversi regimi di trattamento (Merlini 2017)					
Trattamento	Num. pazienti	Risposta ematologica	Risposta dell'organo	Mediana PFS	Sopravvivenza mediana
Bortezomib	70	60 (24/---)	H 13; K 29	77% a 1 anno	90% a 1 anno
Lenalidomide-desametasone	84	61(20/8)	H 12; K 40	73% a due anni	84% a due anni
Pomalidomide-desametasone	28	68(4/25)	K 17	16 mesi	26 mesi
Bendamustina	125	36(2/8)	H 13; K 15	NR	21 mesi
Ixazomib	27	52(10/33)	H 45; K 45	15 mesi	85% a un anno
Carfilzomib	24	63(13/33)	5 (21%): 3 K; 1 GI; 1 fegato	20 mesi	NR
Daratumumab	25	76(36/24)	NR	NR	NR

LENDdex (lenalidomide, desametasone): uso consolidato dopo bortezomib e melphalan

- Len: 15 mg/die gg 1-21 (con le riduzioni posologiche previste in caso di insufficienza renale);
- Dex 20 mg giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo (compatibilmente con la tolleranza cardiovascolare). cicli di 28 giorni.

NB: se PC >10% è possibile prescrivere Daratumumab (cfr. oltre)

POMdex (pomalidomide, desametasone): legge 648 dopo len e bort

Pom: 4 mg/die gg1-21 (con le riduzioni posologiche previste in caso di anomalie dell'emocromo)

- Dex 20 mg/die giorni 1-8-15-22 (compatibilmente con la tolleranza cardiovascolare). cicli di 28 giorni.

VD: (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). (compatibilmente con la tolleranza cardiovascolare). cicli ogni 21-35 giorni. 9 cicli totali.

I pazienti con malattia avanzata andranno discussi in sede di GIC.

Considerazioni particolari per i pazienti con amiloidosi AL e coinvolgimento renale

Il 70% dei pazienti con amiloidosi AL ha un coinvolgimento renale che sarebbe auspicabile documentare biotticamente (Milani, Kidney Int 2018). La deposizione di amiloide nel rene non è suscettibile di rimozione con le terapie attualmente in uso (Angel-Korman, Amyloid, 2019). Biopsie ripetute mostrano una persistenza dei depositi anche nei pazienti con risposta clinica renale documentata (riduzione della proteinuria > 30% o al di sotto di 0.5gr/24 h in assenza di riduzione del GFR>25%).

Solo la metà dei pazienti con amiloidosi AL e coinvolgimento renale presenta una risposta ematologica completa e solo 2/3 dei pazienti con risposta ematologica completa mostra una risposta renale. Ciò significa che il ritardo nell'induzione di una risposta ematologica completa è deleterio ai fini della prosecuzione della deposizione renale. di amiloide. In aggiunta, solo i pazienti a basso rischio (< 25% del totale) sono direttamente eleggibili alle procedure di trapianto autologo (Milani, Kidney Int 2018), mentre i pazienti a rischio intermedio, che rappresentano la maggioranza (>50% del totale) *possono* diventare eleggibili dopo cicli di trattamento convenzionale che, in assenza di efficacia, si associa ad un'aumentata deposizione e riduce sensibilmente la possibilità di risposta renale a distanza. Di qui l'opportunità di considerare anche il ruolo di terapie emergenti, quali ad esempio il daratumumab, anticorpo monoclonale anti-CD38 (Sidiqi & Gertz Leuk Lymphoma. 2019), nei pazienti con interessamento renale biotticamente accertato, soprattutto se portatori della traslocazione 11.14 (presente nel 60% dei pazienti) che si associa ad una minore risposta al bortezomib, anche alla luce delle recentissime esperienze favorevoli della letteratura (Kastritis 2021, Palladini 2021, Palladini 2020, Roccatello 2020, Santhorawala 2020).

Terapia amiloidosi AL secondaria a Mieloma Multiplo

Utilizzare i cicli in label per Mieloma Multiplo con malattia recidiva/refrattaria scelti in base alle condizioni generali del paziente e alla presenza di coinvolgimento cardiaco.

Tabella 11 - Risposta ematologica, Sopravvivenza mediana, Sopravvivenza a due anni e TTNT per tipo di trattamento nell'amiloidosi AL-IgM (Sachchithanantham 2016)									
Tipo di trattamento	Pazienti		Proporzione con coinvolgimento cardiaco (Stadio 3 Mayo)		VGPR/PR o migliore		Sopravvivenza mediana (in mesi)	Sopravvivenza a due anni	TNT (mesi)
	Num.	%	Num.	%	Num.	%	Num.	%	Num.
Trapianto di cellule staminali autologhe	4	1.8	25	0	100	33	NR	100	NR
Chlorambucil o ciclofosfamide	62	27.1	41	25	46	7	50.8	73	11
CHOP/COP/VAD	14	6.1	21	33	62	0	49.8	79	21
Melphalan con o senza dexametasone	53	23	58	28	70	26	22.9	49	8
Fludarabine, ciclofosfamide o	12	5	42	25	40	0	31.4	58	10

cladribine									
Fludarabine, ciclofosfamide e rituximab	11	4.8	27	0	70	30	69.4	73	63
R-CD/R-CHL/R- CVP/R-CHOP/R- TD	45	19.7	44	23	63	15	91.9	63	20
Bortezomib	8	3.5	50	25	57	42	NR	88	NR
Rituximab + Bortezomib	8	3.5	50	25	86	29	30.2	75	19
Thalidomide	11	4.8	36	27	63	9	37.9	55	5

La tabella 11 illustra la terapia per le forme di amiloidosi AL IgM che risultano spesso secondarie a disordini linfocellulari.

Valutazione della risposta alla terapia e monitoraggio nel tempo

Il monitoraggio della malattia con valutazione della risposta alla terapia segue criteri proposti dall'*International Society of Amyloidosis* e si avvale dei parametri già elencati nel paragrafo dedicato alla quantificazione clinica, laboratoristica e strumentale del danno d'organo.

Definizione di risposta ematologica

- Risposta completa (CR): assenza di componenti monoclonali all'immunofissazione di siero e urine e presenza di normale rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti.
- Risposta parziale molto buona (VGPR): differenza tra la concentrazione delle catene leggere libere circolanti amiloidogeniche e non amiloidogeniche ($dFLC = \kappa - \lambda$ oppure $\lambda - \kappa$) < 40 mg/L.
- Risposta parziale (PR): riduzione di $dFLC > 50\%$.
- Pazienti non responsivi: tutti quelli che non raggiungono uno dei suddetti criteri.

E' utile tener presente che nei pazienti affetti da insufficienza renale la rilevazione delle FLC dovrebbe essere interpretata con cautela.

Definizione di risposta d'organo

- Rene: sebbene dei veri e propri criteri di risposta renale al trattamento non siano mai stati validati, ci si riferisce alla definizione redatta dalla Consensus Conference dell' ISA (International Society of Amyloidosis) del 2005 ovvero riduzione $\geq 50\%$ della proteinuria (se era almeno 0.5 g/24h prima della terapia), in assenza di comparsa o di progressione di insufficienza renale (definita come riduzione della $eGFR \geq 25$ mL/min/ 1.73 m² e aumento della creatinemia di almeno 0.5 mg/dL) ad un anno dall'avvio del trattamento.

Lavori successivi propongono un sistema di stadiazione, che consente di classificare alla diagnosi i pazienti in tre stadi in base al rischio di progressione verso la dialisi: stadio I (basso rischio – rischio dialisi 1% a 2 aa) con $eGFR \geq 50$ mL/min $\times 1.73$ m² e proteinuria < 5 gr/24h, stadio II (rischio intermedio – 12% a 2 aa) con $eGFR < 50$ mL/min $\times 1.73$ m² o proteinuria ≥ 5 gr/24h, classe III (rischio 48% a 2 aa) con $eGFR < 50$ mL/min $\times 1.73$ m² e proteinuria ≥ 5 gr/24h; inoltre, rispetto all'avvio di una terapia specifica, viene identificata una riduzione dell' $eGFR \geq 25$ mL/min $\times 1.73$ m² come indice

- di progressione renale e una riduzione della proteinuria $\geq 30\%$ o una riduzione a valori < 0.5 gr/24h – in assenza di progressione – come indice di risposta renale (già applicabile a 3 e 6 mesi dall'avvio del trattamento – in analogia con quanto avviene per la valutazione dei criteri ematologici e cardiaci di risposta).
- **Cuore:** riduzione di almeno due classi NYHA (in pazienti che erano in classe NYHA III o IV prima dell'inizio della terapia) e riduzione $> 30\%$ e ≥ 300 ng/L del NT-proBNP o BNP (anche se in realtà i livelli di peptidi natriuretici sono correlati sia con il grado di congestione venosa polmonare e sistemica, sia con l'entità del filtrato glomerulare specie NT-proBNP). 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.
- Sia nella valutazione iniziale del paziente, sia nel follow up, una valutazione integrata di NTproBNP e Tnt permette di stratificare i pazienti secondo tre categorie prognostiche, in accordo con il sistema proposto dalla Mayo Clinic (Mayo Staging System, attualmente il sistema di stratificazione più attendibile dal punto di vista prognostico).
- La nota riduzione di affidabilità dell'impiego di NTproBNP in caso di ESRD per ridotta clearance dei peptidi natriuretici nei pazienti con $eGFR < 30$ ml/min renderebbe tuttavia il Mayo Clinic Staging System non perfettamente applicabile, ed indicherebbe l'utilità in questi pazienti del monitoraggio del BNP come marker di SRV più attendibile.
- **Fegato:** almeno un criterio soddisfatto tra riduzione ≥ 2 cm delle dimensioni del fegato alla TC o all'ecografia addominale e riduzione $\geq 50\%$ della fosfatasi alcalina.
 - **Sistema nervoso periferico e autonomo:** non ci sono metodi validati 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 due cicli di trattamento oppure tre mesi dopo autotrapianto di cellule staminali; nei pazienti che hanno risposto alla terapia con una remissione completa, sono poi consigliati controlli ogni quattro mesi per i primi tre anni e controlli con cadenza annuale in seguito; nei pazienti con remissione parziale e risposta d'organo è preferibile proseguire sempre con controlli quadrimestrali.

Il coinvolgimento cardiaco è sempre indice di gravità della patologia e della prognosi, pertanto il paziente deve essere sottoposto a stretto follow-up cardiologico personalizzato. ECG ad ogni controllo clinico, possibilmente anche l'ecocardiogramma (utile come guida alla terapia di supporto). ECG-Holter ogni 3 mesi nel paziente asintomatico e comunque sempre in caso di comparsa all'ECG di blocchi AV anche transitori, di bradicardia e di aritmie sopraventricolari o ventricolari.

Pur avendo il coinvolgimento renale un impatto meno rilevante sulla sopravvivenza del paziente rispetto al coinvolgimento cardiaco, esso può determinare tuttavia sindromi nefrosiche di difficile gestione, ad elevato impatto soprattutto sulla qualità di vita dei pazienti, che necessitano pertanto di una regolare gestione integrata ematologo/nefrologo, al fine di ottimizzare la terapia medica di supporto, prevenire le complicanze della sindrome nefrosica e contenere i fattori di progressione della nefropatia.

Il ruolo del nefrologo è quindi il monitoraggio regolare del paziente, soprattutto in relazione al rischio di progressione della nefropatia, verso un quadro di insufficienza renale cronica "end stage" con necessità di trattamento sostitutivo.

La tabella **12** riassume i parametri da rivalutare periodicamente nel follow-up delle forme AL, ed anche in quelle AA, ATTR e AApo A-I.

TABELLA 12: accertamenti da eseguire durante il follow-up delle amiloidosi sistemiche e loro periodicità

Amiloidosi AL

- FLC	
- IFE siero e urine con ricerca BJ	A ogni valutazione della risposta alla terapia e, nei pazienti off-therapy, a ogni controllo
- NT-proBNP, BNP, troponine	
- proteinuria 24 ore	
- emocromo con formula, sCr, ALT, AST, ALP, PCR, SAA	
- Ecocardiografia	A ogni valutazione della risposta alla terapia e, nei pazienti off-therapy, a ogni controllo o a ogni incremento
biomarcatori	
- ECG dinamico secondo Holter	In base alla terapia e a ogni incremento biomarcatori
- Aspirato midollare	Alla documentazione della remissione completa
- EMG	Ogni 12 mesi

Amiloidosi ATTR

- NT-proBNP, BNP, troponina	A ogni controllo
- proteinuria 24 ore	A ogni controllo
- emocromo con formula, sCr, ALT, AST, ALP, PCR, SAA	A ogni controllo
- ecocardiografia	A ogni controllo
- visita neurologica	A ogni controllo
- Sudoscan o risposta simpatico cutanea	Ogni 12 mesi
- EMG	Ogni 12 mesi
- Conta delle piccole fibre nervose intraepidermiche	In caso di alterazione dell'obiettività neurologica o di esame neurofisiologico che non sia EMG
- RR-Index	Ogni 12 mesi
- visita oculistica	Ogni 12 mesi

Amiloidosi AApo A-I

- NT-proBNP, BNP, troponine	A ogni controllo
- proteinuria 24 ore	A ogni controllo
- emocromo con formula, creatinina, ALT, AST, ALP	A ogni controllo
- testosterone, SHBG, FSH, LH	A ogni controllo
- ecocardiografia	A ogni controllo
- ECG dinamico secondo Holter	A ogni controllo

Amiloidosi AA

- NT-proBNP, BNP, troponine	A ogni controllo
- proteinuria 24 ore	A ogni controllo
- emocromo con formula, sCr, ALT, AST, ALP, PCR, SAA	A ogni controllo
- ecocardiografia	A ogni controllo o a ogni incremento biomarcatori

TERAPIA DI SUPPORTO E ASPETTI ASSISTENZIALI IN TUTTE LE FORME DI AMILOIDOSI

Terapia nefrologica conservativa e sostitutiva

Nella sindrome nefrosica sono indicati la restrizione sodica e l'impiego dei diuretici dell'ansa, da attuarsi con cautela, a posologia gradualmente crescente, per evitare disidratazioni eccessive e/o troppo rapide (aggravamento dell'ipotensione e del rischio trombotico, aritmie da ipokaliemia, deterioramento del filtrato glomerulare da ipoperfusione renale).

Qualora la pressione arteriosa sistemica lo permetta, l'introduzione di ace-inibitori o **ARB** può consentire il parziale contenimento della proteinuria.

Quando concomiti già un'insufficienza renale, in base ai livelli di funzione renale residua, essa va gestita con la terapia conservativa (dieta ad apporto proteico controllato, chelanti del fosforo, vitamina D, allopurinolo, agenti stimolanti l'eritropoiesi, ecc.) o con quella dialitica sostitutiva; il trapianto renale può essere considerato solo dopo una positiva risposta alla terapia eziopatogenetica nelle forme acquisite sistemiche, oppure unitamente al trapianto di fegato, in talune forme familiari.

Terapia di supporto cardiologica

La terapia di supporto dell'amiloidosi cardiaca scompensata si fonda sulla terapia diuretica; in assenza di ipotensione ortostatica può anche essere considerato il cauto impiego di ace-inibitori e beta-bloccanti a basso dosaggio.

La digitale è controindicata a causa della sua particolare affinità di legame con le fibrille di amiloide cui consegue abnorme sensibilità al farmaco e rischio di aritmie da sovradosaggio relativo. Lo stesso dicasi per i calcio antagonisti non diidropiridinici.

Il trattamento delle aritmie sopraventricolari prevede l'impiego del propafenone, quello delle aritmie ventricolari complesse l'amiodarone; nelle forme ipocinetiche è indicato il posizionamento del pace-maker con elevata soglia di stimolazione.

I pazienti con FA parossistica o permanente andrebbero scoagulati, tenendo conto dello HAS-BLED bleeding risk score e della presenza di ipotensione ortostatica con rischio di cadute.

Se si tratta di amiloidosi AL con coinvolgimento cardiaco severo e isolato, può anche essere presa in considerazione l'eventualità di eseguire un trapianto cardiaco prima dell'avvio della chemioterapia.

Diarrea

La diarrea può essere controllata con l'impiego dell'octreotide, iniziando con 0.05 mg sc per due volte al dì e regolando la posologia del farmaco in base alla risposta del paziente fino ad un massimo di 0.1 mg per tre volte al dì.

Supporto nutrizionale

Al momento della diagnosi è indicato il counselling nutrizionale (dietologo/dietista), poiché lo stato nutrizionale dei pazienti con amiloidosi AL è un importante fattore prognostico: in tutte le situazioni di calo ponderale clinicamente rilevante è pertanto indicata l'integrazione proteico-calorica e la supplementazione multivitaminica (con prodotti a composizione nota in sodio, potassio e fosforo, in particolare se coesistono problemi renali o cardiaci); qualora il calo ponderale non si arresti con la suddetta integrazione, è necessario considerare l'avvio di una nutrizione artificiale enterale o parenterale.

Ipotensione ortostatica

L'impiego di calze elastiche di classe I e la somministrazione di midodrina cloridrato possono avere un ruolo nel tentativo di contrastare l'ipotensione ortostatica.

Neuropatia

Il trattamento sintomatico della polineuropatia sensitiva si avvale dell'utilizzo di farmaci anti nevralgici quali pregabalin, gabapentin, carbamazepina per il controllo delle disestesie e delle parestesie, di trattamenti riabilitativi finalizzati a migliorare l'equilibrio statico e dinamico. I deficit motori non sono passibili di un trattamento farmacologico specifico ma si giovano del trattamento fisiokinesiterapico e di ortesi come la molla di Codeville per il deficit di dorsiflessione del piede.

Va ricordato che negli ultimi anni è entrato nella pratica clinica per il trattamento dell' ATTR con interessamento polineuropatico il già citato tafamidis, in grado di stabilizzare il tetramero della TTR impedendone la denaturazione e la successiva polimerizzazione in amiloide. Il tafamidis si è dimostrato efficace nel ridurre la progressione della polineuropatia ed è riservato ai pazienti in stadio I di malattia, cioè soggetti sintomatici ma con deficit neurologici lievi al fine di posticipare il trapianto epatico, che, ad oggi, è il trattamento più efficace nell' arrestare la progressione della polineuropatia da ATTR. Ovviamente i pazienti che assumo questo farmaco devono essere sottoposti ad uno stretto follow-up clinico-strumentale per monitorare l'evoluzione della malattia che, in caso di progressione, ha indicazione al trapianto epatico o ad altri trattamenti già in precedenza segnalati.

ACCESSO AL TRAPIANTO D'ORGANO

L'effettuazione del **trapianto renale** nei pazienti con amiloidosi sistemica rimane controversa sia per il rischio di perdita del rene per recidiva deposizione di amiloide, sia per quello di progressione della malattia sistemica in altri organi vitali. In linea generale, in assenza di Linee Guida specifiche al riguardo, l'amiloidosi non configura una controindicazione assoluta per un trapianto da donatore deceduto, a condizione di affrontarlo in una fase di remissione e stabilità della patologia sistemica sia clinica che sierologica. Più discutibile il trapianto di rene da donatore vivente, nel quale l'indicazione deve nascere da una attenta valutazione clinica caso per caso.

Dalla letteratura emerge come possano esserci differenze di andamento in rapporto al tipo di amiloidosi: nella AApo A-I la sopravvivenza mediana del rene è di 13.1 anni in linea con il buon andamento di questa patologia; nella forme AA, AL e AFib la sopravvivenza mediana del rene è rispettivamente di 10.3, 5.8 e 7.3 anni; peraltro, nell'amiloidosi AL, la sopravvivenza del paziente tra coloro che avevano avuto almeno una risposta parziale alla terapia è di 8.9 anni. I miglioramenti delle terapie nell'ambito dell'amiloidosi AL hanno favorito un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti, con un parallelo incremento dell'incidenza di insufficienza renale cronica "end stage", il che pone maggiormente in primo piano la necessità di rendere l'opzione trapiantologica fruibile anche per questi pazienti. Sono incoraggianti in questo senso i dati recentemente pubblicati su una casistica di 49 trapianti di rene effettuati in pazienti con amiloidosi AL (1987-2017): la sopravvivenza mediana del paziente è risultata pari a 15.4 anni dalla diagnosi e di 10.5 anni dal trapianto con una sopravvivenza d'organo pari rispettivamente a 94%, 89% e 81% a uno, tre e cinque anni [Angel-Korman A. et al. 2019].

Inoltre, per quanto si tratti finora di esperienze con casistiche limitate e talora quasi aneddotiche, va considerata la possibilità di utilizzare nuovi farmaci biologici (quali inibitori di IL-1) nel post trapianto al fine di prevenire le recidive di forme autoinfiammatorie (FMF/TRAPS) (Trabulus 2018, Özçakar 2018 e Rodziewicz 2016).

Il trapianto cardiaco 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. Esso può essere preso in considerazione in casi particolari, quando la prognosi a medio-lungo termine del paziente è buona, dopo valutazione collegiale multidisciplinare insieme con l'Heart-Team.

Il trapianto di fegato nell'amiloidosi ATTR è una pratica consolidata con storia ormai ventennale: il primo trapianto epatico fu infatti eseguito nel 1990 in Svezia, mentre il primo trapianto italiano risale al 1992. Il razionale di questa pratica si basa sull'osservazione biochimica che la produzione di TTR sierica avviene a livello del fegato; fu quindi ipotizzato che la sostituzione del fegato potesse azzerare i livelli ematici di TTR mutata e guarire dall'amiloidosi

ATTR. È ormai dimostrato sulla base dell'evidenza clinica che il trapianto epatico arresta la progressione della neuropatia; sono però descritti casi di progressione cardiaca, oculare e soprattutto endocranica. Quest'ultima evenienza, seppur rara, spesso associata a mutazioni specifiche, è molto temibile in quanto causa emorragie encefaliche ricorrenti che conducono a un danno encefalico incompatibile con la vita. Va detto che la selezione del paziente da sottoporre a trapianto è di primaria importanza e va tenuto in considerazione che: non tutti i soggetti portatori di mutazioni amiloidogeniche della TTR svilupperanno la malattia (penetranza incompleta); più precoce è il trapianto, minore è la probabilità di complicanze legate al trattamento; più precoce è il trapianto, minore è la disabilità residua; la presenza di un rilevante interessamento cardiaco necessita di un trapianto combinato fegato e cuore; la presenza di amiloidosi oculo-leptomeningea gravemente sintomatica sconsiglia il trapianto epatico. Quindi, i candidati al trapianto sono pazienti sintomatici, auspicabilmente in fase precoce di malattia. Ciò detto ne consegue che: la diagnosi di ATTR deve essere il più precoce possibile; che i soggetti presintomatici devono essere sottoposti a stretto follow-up clinico-strumentale; che i pazienti in trattamento con tafamidis devono essere monitorati con molta attenzione. Anche dopo il trapianto epatico è indicato un monitoraggio clinico-strumentale per valutare la progressione di malattia con particolare attenzione all'interessamento cardiaco. Al momento non è indicato l'utilizzo del tafamidis in soggetti già trapiantati.

3. BIBLIOGRAFIA

- 1) Duhamel S et al – Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study – *Blood* 2017; 130: 5577.
- 2) Quock TP et al – Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data – *Blood Adv* 2018; 2(10): 1046-1053.
- 3) Benson MD et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020 Dec;27(4):217-222.
- 4) PDTA relativo a Amiloidosi primarie e familiari – Regione Lombardia, 1 giugno 2011.
- 5) Linee-guida SIA 2011-2012: Diagnosi delle amiloidosi sistemiche.
- 6) Linee-guida SIA 2011-2012: Terapia dell'amiloidosi AL sistemica.
- 7) Guy CD, Jones CK. Abdominal Fat Pad Aspiration Biopsy for Tissue Confirmation of Systemic Amyloidosis: Specificity, Positive Predictive Value, and Diagnostic Pitfalls. *Diagnostic Cytopathology, Vol 24, No 3* 181-185
- 8) Leung N et al – How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing – *Blood* 2012; 120 (16): 3206-13.
- 9) Leung N et al - A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? - *Haematologica* 2013; 98 (6):988-992.
- 10) Kidd J et al - Renal amyloidosis - *Curr Probl Cancer* 2016; 40(5-6): 209-219.
- 11) Quarta CC et al - Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis - *European Heart Journal* 2017; 38: 1905-1908.
- 12) Linke RP - Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence - *Virchows Arch* 2000; 436: 439-448.
- 13) Lachmann HJ et al - Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis - *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-1791.
- 14) Barreca A et al - Immunohistochemical typing of amyloid in fixed paraffin-embedded samples by an automatic procedure: comparison with immunofluorescence data on fresh-frozen tissue - *PLoS One*. 2021 Aug 24;16(8):e0256306.
- 15) Linke RP - On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note in mass spectrometry. *Progress in histochemistry and cytochemistry* - 2012; 61-132.

- 16) Linke RP et al - Sensitive and reliable immunohistochemical typing of 21 different amyloid classes in 782 patients using amyloid-type specific antibodies directed against the amyloidotic conformation. With comment on the gold standard debate - *Amyloid* 2017; 24(S1): 157-158.
- 17) Fleming CKA et al – Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis - *Clin Chem Lab Med.* 2019 Dec 18;58(1):85-94.
- 18) Rajkumar et al - International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma - *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538–48.
- 19) Wechalekar et al - Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis - *Haematologica* 2011;
- 20) Loustaud-Ratti et al – Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: fibroscan, a new tool – *Amyloid* 2011; 18(1): 19-24.
- 21) Ando et al. - Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians - *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:31
- 22) Adams D. - Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy - *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2013; 6 129–139
- 23) Kachur E et al. – Novel Therapies for Transthyretin Amyloidosis - *U. S. Pharmacist*, August 2019
- 24) Papa R and Lachmann HJ - Secondary, AA amyloidosis - *Rheum Dis Clin N Am* 2018; 44: 585–603.
- 25) Ciccarelli F et al - An Update on Autoinflammatory Diseases - *Curr Med Chem.* 2013; 21(3): 261–269.
- 26) Soriano A et al - Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide - *Front Immunol.* 2020; 11: 865.
- 27) Halatchev IG et al - Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt-CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies - *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 2034–2045.
- 28) Warsame R et al - Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death - *Blood Cancer J.* 2015; 5(5): e310.
- 29) Milani P et al – Light Chain Amyloidosis - *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018, 10(1): e2018022.
- 30) Sachchithanantham S et al - European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis – *J Clin Oncol* 2016 Jun 10;34(17):2037-45.
- 31) Tahir, U. A., Doros, G., Kim, J. S., Connors, L. H., Seldin, D. C., & Sam, F. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure. *Scientific Reports*, 2019; 9(1), 8552.
- 32) Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Colby, C., ... & Greipp, P. R.. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30(9), 989.
- 33) Ashutosh D et al - A European study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis - *Blood* 2013; 121(17): 3420-3427.
- 34) Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchowala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019; 133:215-223.
- 35) Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010;17:48-9.
- 36) Merlini G - AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies - *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8; 2017(1): 1–12.
- 37) Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- 38) Jimenez-Zepeda V, Reeder C, Mikhael J, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBORD) Induces Rapid and Complete Responses in Patients with Amyloidosis Not Eligible for Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Blood* 2009:737
- 39) Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:2936-8.

- 40) Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Treatment of AL Amyloidosis with Bortezomib Combined with Alkylating Agents: Results From a Prospective Series of Unselected Patients. *Blood* 2011 [abs]
- 41) Zonder J, Santhorawala V, Snyder R, et al. Melphalan and Dexamethasone Plus Bortezomib Induces Hematologic and Organ Responses in AL-Amyloidosis with Tolerable Neurotoxicity. *Blood* 2009 [abs]
- 42) Mikhael J, Schuster S, Jimenez-Zepeda V, et al. Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorDex) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012
- 43) Venner C, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *Blood* 2012
- 44) Kastiris E, Wechalekar A, Dimopoulos M, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-7.
- 45) Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118:865-873
- 46) Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949-51.
- 47) Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-6.
- 48) Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.
- 49) Staron A et al - Assessment of minimal residual disease using multiparametric flow cytometry in patients with AL amyloidosis - *Blood Adv.* 2020; 4(5): 880–884.
- 50) Milani M et al - Novel Therapies in Light Chain Amyloidosis - *Kidney Int Rep.* 2018; 3(3): 530–541.
- 51) Angel-Korman A et al - The utility of repeat kidney biopsy in systemic immunoglobulin light chain amyloidosis - *Amyloid.* 2020; 27(1): 17–24.
- 52) Sidiqi MH et al - Daratumumab for the treatment of AL Amyloidosis - *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(2): 295–301.
- 53) Dima D et al - Evaluating Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy - *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 7891–7903.
- 54) Kastiris E et al - Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis - *N Engl J Med* 2021;385:46-58.
- 55) Palladini G et al - Daratumumab in the Treatment of Light-Chain (AL) Amyloidosis - *Cells* 2021; 10: 545.
- 56) Palladini G et al - Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA - *Blood* 2020; 136 (1): 71-80.
- 57) Roccatello D et al - CD38 and Anti-CD38 Monoclonal Antibodies in AL Amyloidosis: Targeting Plasma Cells and beyond - *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 4129-4139.
- 58) Roccatello D et al - Daratumumab Monotherapy in Severe Patients with AL Amyloidosis and Biopsy-Proven Renal Involvement: A Real Life Experience - *J. Clin. Med.* 2020; 9: 3232-3240.
- 59) Santhorawala V et al - Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study - *Blood* 2020; 135(18): 1541-1547.
- 60) Palladini G et al - New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes - *J Clin Oncol.* 30(36):4541-9, 2012.
- 61) Palladini et al. The impact of renal function on the clinical performance of FLC measurement in AL amyloidosis, *Clin Chem Lab Med* 2016
- 62) Palladini G et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014; 124(15):2325-32
- 63) Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehojff O, Hansen ML, Raunsø J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 106(4):739-49, 2011.
- 64) 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;22:3751-7.

- 65) Palladini G, Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011;23:214-20.
- 66) Wechalekar A, Goodman H, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gilmore J. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-64
- 67) Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, Gibbs SD, Wechalekar AD, Venner CP, Whelan CJ, Gilbertson JA, Rowczenio D., Hawkins PN, Gillmore JD. Renal Transplantation in systemic amyloidosis – importance of amyloid fibril type precursor protein abundance. *Transplant* 13(2),433-41, 2013.
- 68) Angel-Korman A. et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kid. Int.* (2019) 95, 405–411.
- 69) Trabulus S. et al. Canakinumab treatment in kidney transplant recipients with AA amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant.* 2018; 32(8).
- 70) Özçakar Z.B. et al. Transplantation within the era of anti il-1 therapy: case series of 5 patients with familial mediterranean fever related amyloidosis. *Transpl Int.* 2018;31(10):1181-1184.
- 71) Rodziewicz N. et al. Kidney Transplant in a Patient With Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Syndrome (TRAPS): Case Report and Review of the Literature. *Transplant. Proc.* 2016; 48:265-266].
- 72) Treglia G. et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2018) 45: 1945
- 73) Perugini E. et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *JACC* (2005); 20:1076-1084
- 74) Hutt DF et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Europ Heart J – Cardiovasc Imaging* 2014; 15:1289-1298.
- 75) Gillmore JD et al. Non Biopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* (2016); 14; 133(24):2404-12
- 76) Bokhari S et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* (2013); 6:195-201
- 77) Dorbala S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2 - Evidence based and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019
- 78) Galat A et al. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* (2015); 22:210-220
- 79) Rapezzi C et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* (2011); 4: 659-670
- 80) Dorbala S et al. ASNC Practice Points: 99mTechnetium-pyrophosphate imaging for transthyretin cardiac amyloidosis. February 27, 2019
- 81) Lee SP et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* (2015);8(1):50-9
- 82) Park MA et al. 18F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging* (2015) Aug;8(8)
- 83) Dorbala S et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014);41(9):1652-62
- 84) Osborne DR et al. A Routine PET/CT Protocol with Streamlined Calculations for Assessing Cardiac Amyloidosis Using (18)F-Florbetapir. *Front Cardiovasc Med* (2015); 8;2:23
- 85) Broski SM et al. 18F-Florbetapir and 18F-FDG PET/CT in Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Involving the Peripheral Nerves. *Send to Clin Nucl Med.* (2016) ;41(2):e115-7
- 86) Law WP et al. Cardiac Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben PET: A Pilot Study. *J Nucl Med* (2016); 57(11):1733-1739
- 87) D'Estanque E et al. 18F-Florbetaben: A New Tool for Amyloidosis Staging? *Clin Nucl Med.* (2017);42(1):50-53
- 88) Wagner T et al. Extracardiac (18)F-florbetapir imaging in patients with systemic amyloidosis: More than hearts and minds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2018) ;45:1129-38
- 89) Ehman EC et al. Early detection of multiorgan light-chain amyloidosis by whole-body 18F-Florbetapir PET/CT. *J Nucl Med* (2019); 60 (9): 1234-1239.

4. REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Coordinatori: Simone Baldovino, Marco Manganaro, Dario Roccatello

Estensori della prima edizione del documento:

Parte introduttiva:	M. Manganaro
Anatomia Patologica:	G. Mazzucco
Cardiologia:	W. Grosso Marra – P. Lusardi
Ematologia:	G. Benevolo – F. Cavallo
Genetica:	S. Baldovino – S. D'Alfonso – K. Giancaspero – G. Restagno
Laboratorio:	D. Cosseddu
Nefrologia:	L. Besso – M. Quaglia – D. Roccatello - C. Rollino – P. Stratta
Neurologia:	A. Mauro – L. Pradotto

Estensori aggiunti nella seconda edizione del documento:

Anatomia Patologica	A. Barreca – M. Papotti
Medicina Nucleare	R. Casoni – M. Finessi – V. Liberini
Nefrologia	L. Biancone – E. Boaglio – M. Burdese – L. Colla – C. Dolla
Ematologia	S. Oliva

Partecipanti al gruppo tecnico 2020-2022:

Baldovino Simone -ASL Città di Torino-Patologia e biochimica clinica – Coordinamento della Rete interregionale delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Barreca Antonella -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Anatomia patologica

Benevolo Giulia -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Ematologia

Besso Luca -AO S. Croce e Carle - Cuneo-Nefrologia

Bianco Matteo -AOU San Luigi Orbassano-Cardiologia

Biancone Luigi -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Nefrologia

Bonfrate Nicoletta -ASL Città di Torino-Biochimica

Bonvicino Ambra -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Dermatologia

Bonzano Alessandro -IRCCS Candiolo-Cardiologia

Borzumati Maurizio -ASL VCO-Nefrologia

Brusco Alfredo -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Genetica

Burdese Manuel -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Nefrologia

Cantaluppi Vincenzo -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Nefrologia

Cardesi Enrico -ASL Città di Torino-Patologia e biochimica clinica

Casoni Roberta -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Medicina nucleare

Cavalletto Maria -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Biochimica

Cerio Ivan -Medicina nucleare

Cicilano Matteo -ASL Città di Torino-Patologia e biochimica clinica

Cioffi Michele – ASL Città di Torino – Centro di Coordinamento della Rete interregionale delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Coppini Lucia -AO S. Croce e Carle - Cuneo-Cardiologia

Corrado Lucia -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Genetica

Cosseddu Domenico -AO Mauriziano Torino-Patologia e biochimica clinica

Costanzo Piera -ASL Città di Torino-Cardiologia

Cusinato Stefano -ASL Novara-Nefrologia

D'Alfonso Sandra -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Genetica

De Ferrari Gaetano -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Cardiologia

De Vecchi Simona -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Cardiologia

Diliberto Alessandra -AOU San Luigi Orbassano-ignota

Dolla Caterina -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Nefrologia

Faletti Riccardo -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Radiologia

Fava Antonella -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Cardiologia

Fenoglio Roberta -ASL Città di Torino-Nefrologia

Ferrero Bruno -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Neurologia

Ferro Michela -ASL Città di Torino-Nefrologia

Filiberti Oliviero -ASL VC-Nefrologia

Finessi Monica -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Medicina nucleare

Germano Laura -AO Mauriziano Torino-ignota

Giacchino Franca -Esperto della materia-Nefrologia

Giachino Daniela -AOU S. Luigi - Orbassano-Genetica

Grosso Enrico -ASL Città di Torino-Genetica

Grosso Marra Walter -ASL TO4-Cardiologia

Guastamacchia Giulia -ASL Città di Torino-Neurologia

Imperiale Daniele -ASL Città di Torino-Neurologia

Liberini Virginia -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Medicina nucleare

Lusardi Paola -Humanitas Gradenigo-Cardiologia
Maffei Stefano -ASL Asti-Nefrologia
Manes Massimo -AUSL Aosta-Nefrologia
Manganaro Marco -Esperto della materia-Nefrologia
Marcuccio Cristina -AO Mauriziano Torino-Nefrologia
Mari Caterina -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Genetica
Mauro Sandro -IRCCS Auxologico Piacavallo-Neurologia
Menegatti Elisa -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Genetica
Mengozi Giulio -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Patologia e biochimica clinica
Messuerotti Alessandra -AO Mauriziano Torino-Nefrologia
Monaco Federico -Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo-Ematologia
Oddone Valentina - ASL Città di Torino – Centro di Coordinamento della Rete interregionale delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
Papotti Mauro -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Anatomia patologica
Patti Giuseppe -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Cardiologia
Pini Massimo -ASL Città di Torino-Ematologia
Pradotto Luca -IRCCS Auxologico Piacavallo-Neurologia
Quaglia Marco -AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara-Nefrologia
Raineri Claudia -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Cardiologia
Roccatello Dario -ASL Città di Torino-Nefrologia e Dialisi – Coordinamento della Rete interregionale delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
Romito Alessandra -AO Mauriziano Torino-Patologia e biochimica clinica
Rossini Roberta -AO S. Croce e Carle - Cuneo-Cardiologia
Salomone Mario -Esperto della materia-Nefrologia
Savoldi Silvia -ASL TO4-Nefrologia
Sbaiz Luca -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Genetica
Tamagnone Michela -ASL CN1-Nefrologia
Tognarelli Giuliana -ASL TO3-Nefrologia
Viglino Giusto -ASL Cuneo 2-Nefrologia
Zotta Michela -AOU Città della salute e della scienza di Torino-Medicina nucleare

Partecipanti al gruppo tecnico 2013-2015:

dr. Aiosa – Medicina Alessandria

prof. Albera – Pneumologia S.Luigi
 dr.ssa Alpa – SCDU Immunologia Clinica – S. Giovanni Bosco
 dr. Baccegga – Medicina Nucleare Molinette
 dr. Baldovino – SCDU Immunologia Clinica – S. Giovanni Bosco
 dr.ssa Baraldi – Ematologia Alessandria
 dr. Bazzan – Ematologia – S. Giovanni Bosco
 dr.ssa Bellis - Anatomia Patologica Ospedale Martini
 dr.ssa Benevolo - SSD Mieloma e Clinical Trials Città della Salute e della Scienza
 prof.ssa Bernengo – Dermatologa
 dr.ssa Bertero - Immunologia Mauriziano
 dr. Besso - Nefrologia Molinette
 dr.ssa Bonvicino – Dermatologia S. Lazzaro
 dr. Bonzano - Cardiologia Candiolo
 dr. Canepari - Nefrologia Cuneo
 dr. Cardesi – Anatomia Patologica ospedale Martini
 dr.ssa Cavallo - Ematologia Città della Salute e della Scienza
 dr. Cicilano – Laboratorio Analisi S. Giovanni Bosco
 dr.ssa Colla - Nefrologia Molinette
 dr. Cosseddu – Laboratorio Analisi Mauriziano
 prof.ssa Dalfonso - Genetica Novara
 dr. Davio – Medicina Alessandria
 dr. Decrescenzo - Ematologia Mauriziano
 dr. Della Volpe – Nefrologia Novi ligure
 dr. Formica - Nefrologia Ceva
 dr.ssa Giacchino - Nefrologia Ivrea
 dr.ssa Giancaspero – SCDU Immunologia Clinica - S. Giovanni Bosco
 dr. Grosso - Genetica Molinette
 dr. Grosso Marra - Cardiologia Molinette
 dr. Guarnieri - Nefrologia Cuneo
 dr.ssa Guastamacchia – Neurologia ASL To2
 dr.ssa Gueli – Ematologia Mauriziano
 dr.ssa Guglielmelli – Ematologia S. Luigi
 dr. Iadarola – Nefrologia S. Giovanni Bosco
 dr. Imperiale – Neurologia Maria Vittoria
 dr. Leone – Neurologia Novara
 dr.ssa Lusardi - Cardiologia S. Giovanni Bosco
 dr. Manganaro – Nefrologia Alessandria
 dr. Marazzi – Nefrologia Ceva
 dr.ssa Marchese - Laboratorio Analisi Mauriziano
 dr.ssa Marcuccio – Nefrologia Mauriziano
 prof.ssa Martino – Immunologia OIRM S. Anna
 dr. Mauro - Neurologia Piancavallo
 prof. Mazzucco - Anatomia Patologica Molinette
 prof.ssa Menegatti – Patologia Clinica Università Torino
 dr. Mengozzi - Laboratorio Analisi Molinette
 dr.ssa Merlini – Ematologia S. Luigi
 dr.ssa Messuerotti - Nefrologia Chivasso
 prof. Migone – Genetica Molinette
 dr. Modena - Reumatologo
 dr.ssa Moggia – Nefrologia Cuneo
 prof.ssa Momigliano – Genetica Novara
 dr. Montin - Immunologia OIRM S. Anna
 dr. Nebiolo – Nefrologia Aosta
 dr.ssa Oliva - SSD Mieloma e Clinical Trials Città della Salute e della Scienza
 dr. Orzan - Cardiologia Universitaria Molinette
 dr. Pacitti – Nefrologia Cuneo
 dr. Pagetto – Medicina Alessandria

dr.ssa Peroni – Reumatologia Molinette
dr.ssa Peruzzi - Nefrologia OIRM
dr. Pezzana - Dietologia S. Giovanni Bosco
dr. Pradotto – Neurologia Pincavallo
dr. Quaglia - Nefrologia Novara
dr.ssa Ravarino – Anatomia Patologica Mauriziano
dr.ssa Restagno – Genetica OIRM
prof. Roccatello – SCDU Immunologia Clinica – S. Giovanni Bosco
dr.ssa Rollino – Nefrologia – S. Giovanni Bosco
dr.ssa Rota – Ematologia IRCC Candiolo
dr. Sancipriano - Nefrologia Ciriè
dr.ssa Solfietti – SCDU Immunologia Clinica – S. Giovanni Bosco
prof. Stratta – Nefrologia Novara
prof. Tarella – Ematologia Mauriziano
dr. Torchio – Neurologia Molinette
dr.ssa Vaccarino – Ematologia S. Giovanni Bosco

5. AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta – <http://www.malattierarepiemonte.it>

6. ALLEGATI

ALLEGATO 1 - LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

A.AM.I (Associazione Amiloidosi Italiana)

Presidente: Maria Rosa Turano
Sede: via San Francesco 12 - 38068 Rovereto (TN)
E-mail: aamiamiloidosi@libero.it
Telefono: +39 346 7344101

fAMY Onlus (Associazione Italiana Amiloidosi Familiare Onlus)

Presidente: Andrea Vaccari

Sede: via Altura 3 - 40139 Bologna
E-mail: segretario@famy.it
Telefono +39 320 0233774

ALLEGATO 2 – COLORAZIONE ROSSO CONGO SECONDO WESTERMARK

PREPARAZIONE

Soluzione satura di Rosso Congo in etanolo all'80% contenente cloruro di sodio: etanolo 80% (80% di alcool assoluto e 20% di acqua distillata), 0.3% Rosso Congo (3 g); versare il tutto in un cilindro da 1 L e agitare un'ora, quindi, in agitazione, aggiungere 20 g di NaCl. Coprire il cilindro con carta stagnola e lasciare in agitazione ON. Trasferire in una beuta e conservare per un anno (avvolgere la beuta con carta stagnola al riparo dalla luce).

Si ricorda che il rosso Congo è una sostanza cancerogena ed è necessario mettere in atto le opportune precauzioni per minimizzare il rischio degli operatori.

La soluzione colorante si ottiene filtrando su carta bibula a doppio strato un'aliquota della soluzione base (diluire il filtrato 1:20 in cloruro di sodio in etanolo all'80%, quindi aggiungere 1% di NaOH all'1%). La soluzione di colorazione, così ottenuta, deve essere preparata al momento dell'uso e conservata al massimo 24 ore.

ESECUZIONE

- 1) Fissare i vetrini con acetone, quindi porre la soluzione colorante sui preparati (ne occorrono circa 2.5 ml per ogni vetrino).
- 2) Dopo 90 minuti di colorazione, eliminare l'eccesso di colorante lavando rapidamente i vetrini sotto acqua corrente.
- 3) I vetrini, lasciati asciugare in termostato a 37°C, sono inclusi con DPX (porre una goccia di DPX su un vetrino copri-oggetto e lasciare aderire delicatamente sul vetrino porta-oggetto).

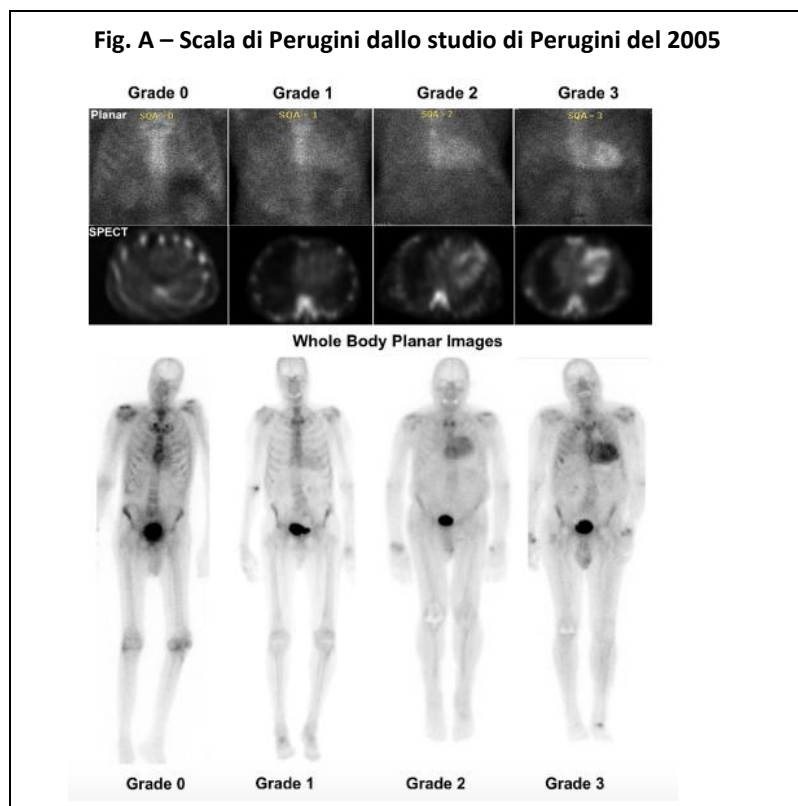
ALLEGATO 3 – IMAGING MEDICO NUCLEARE NELL' AMILOIDOSI CARDIACA

Le metodiche di medicina nucleare hanno dimostrato un ruolo non trascurabile nella diagnosi precoce di amiloidosi cardiaca. Nel corso degli ultimi decenni sono stati studiati diversi traccianti scintigrafici per la valutazione dei depositi di amiloide a livello cardiaco. Diversi dati di letteratura dimostrano come la scintigrafia ossea con bifosfonati sia attualmente un esame di riferimento per lo studio dell'amiloidosi, con un ruolo rilevante nell'iter diagnostico del paziente con sospetta amiloidosi cardiaca, e in particolare nelle forme da TTR.

Nel 2005 è stato mostrato da Perugini et al. che la scintigrafia ossea con il ^{99m}Tc -acido-3,3-difosfono-1,2-propanodicarbossilico (^{99m}Tc -DPD) può essere utilizzata per differenziare l'amiloidosi cardiaca da ATTR dall'amiloidosi cardiaca da AL, con un'elevata sensibilità e specificità, in quanto il ^{99m}Tc -DPD presenta elevata affinità per le fibrille amiloidi dell'ATTR, ma non dell'AL. Il meccanismo di positività del tracciante a livello cardiaco sembra legato alla capacità di certi tipi di amiloide di favorire la deposizione di calcio, che a sua volta è il substrato della fissazione del tracciante.

Nello stesso articolo è stata presentata per la prima volta la **scala Perugini (fig. A)**, che descrive il grado di *uptake* del tracciante a livello cardiaco come segue (valutazione da effettuare alle immagini acquisite a 3 ore dall'iniezione):

- Grado 0: nessun uptake miocardico e normale distribuzione del tracciante in ambito scheletrico;
- Grado 1: uptake miocardico presente, inferiore all' uptake a livello costale;
- Grado 2: uptake miocardico presente, simile all' uptake a livello costale;
- Grado 3: uptake miocardico presente, superiore all' uptake a livello costale con scarsa/assente captazione a livello costale.



L'esame deve essere valutato qualitativamente tramite l'uso dello score di Perugini e un *visual score* ≥ 2 in ambito cardiaco, alla scintigrafia con traccianti ossei, è considerato fortemente suggestivo per la presenza di amiloidosi

cardiaca da ATTR; mentre un *visual score* = 1 potrebbe indicare la presenza di un altro sottotipo di amiloidosi cardiaca come la forma AL o anche, come recentemente segnalato, quella da apoA-I.

In uno studio del 2016 effettuato su 1217 pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca, Gillmore et al. ha dimostrato come la scintigrafia ossea consenta di diagnosticare l'amiloidosi cardiaca da ATTR in modo affidabile (sensibilità >99% e specificità del 86%) e senza la necessità di ulteriori indagini istologiche, nei pazienti senza gammopatia monoclonale nota.

Per la valutazione dell'esame possono essere inoltre utilizzati anche metodi di analisi semi-quantitativa, ad esempio, se si utilizza il ^{99m}Tc -PYP, è possibile calcolare il rapporto tra una regione di interesse (ROI) disegnata sul cuore ed una ROI disegnata sul torace controlaterale (heart/contralateral chest = H/CL ratio): un H/CL ratio > 1.5 alle immagini ad un'ora dall'iniezione può facilmente orientare verso una diagnosi di ATTR, rispetto all'amiloidosi sistemica da AL.

Il protocollo di acquisizione include l'esecuzione di immagini planari (toraciche e whole-body), mandatorie, e di immagini tomografiche sul torace (SPECT o SPECT/CT), addizionali, che potrebbero risultare utili per valutare la distribuzione regionale dell'uptake del tracciante a livello miocardico.

Tabella A - Interpretazione della scintigrafia secondo Expert consensus Recommendations (J Nuclear Cardiology 2019)

Fase 1: Interpretazione mediante analisi visiva per diagnosticare l'amiloidosi ATTR cardiaca
Valutazione delle immagini planari e SPET per confermare il diffuso assorbimento radiotracciante nel miocardio.
Differenziare l'assorbimento del tracciante a livello miocardico dalla residua radioattività presente a livello ematico, o da una sovrapposta captazione a livello osseo. L'interpretazione dovrebbe includere anche un commento sulla captazione focale verso diffusa del radiotracciante; quella diffusa è tipicamente compatibile con amiloidosi cardiaca, mentre la captazione focale può rappresentare un'amiloidosi cardiaca precoce, ma è stata anche descritta in fase acuta o subacuta di infarto miocardico. Se nelle immagini ad 1 h viene notata un'eccessiva residua attività ematica, si consiglia la ripetizione a 3 h.
Se la captazione del tracciante a livello miocardico è visibile dalla tomografia, procedere alla seconda fase, effettuando una valutazione semi-quantitativa per distinguere ATTR dall'amiloidosi cardiaca AL, impiegando il metodo a 1 o 3 ore.
Fase 2: Valutazione semi-quantitativa per distinguere ATTR dall'amiloidosi cardiaca AL (metodo a 1 o 3 ore).
Metodo a 1 ora (validato per Tc-PYP):
Va disegnata una regione di interesse ellittica o circolare sopra il cuore sulle immagini planari anteriori avendo cura di evitare la sovrapposizione dello sterno, usando dimensioni tali per cui si massimizzi la copertura del cuore senza includere il polmone. Tale regione di interesse (della stessa misura) va copiata sul torace controlaterale per regolare l'attività di fondo e la captazione a livello delle coste

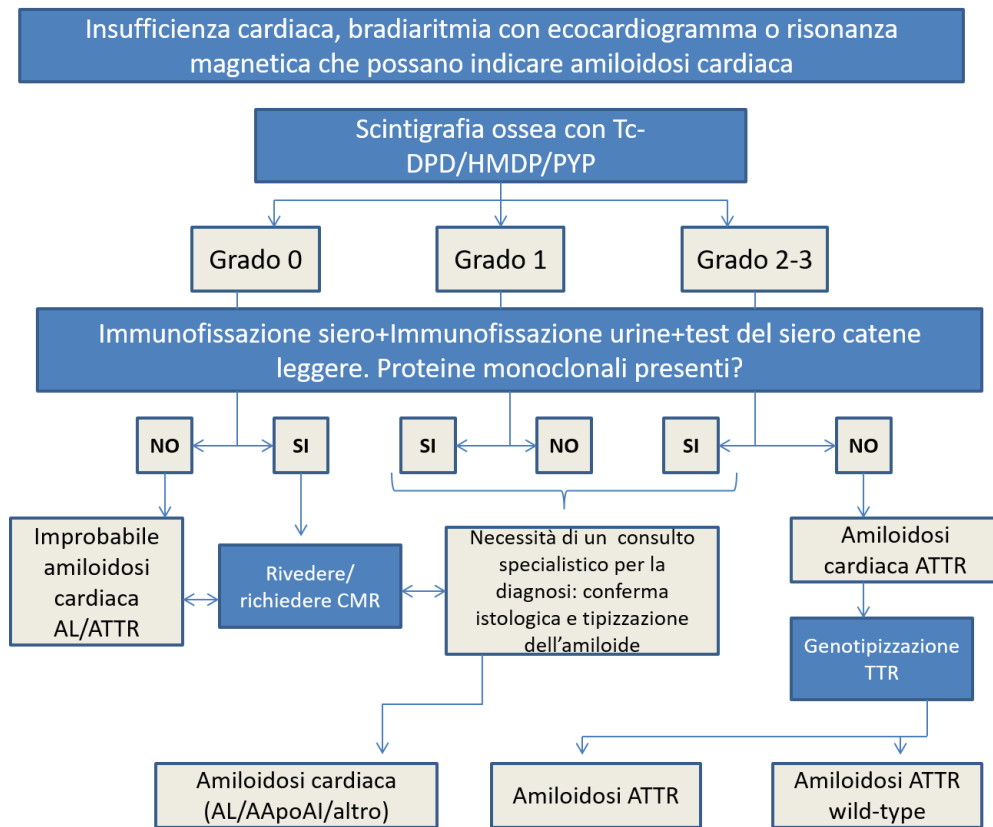
(vedere figura 6).	
Calcolare il rapporto H/CL risultante dalla divisione dei conteggi medi della regione di interesse del cuore e i conteggi medi della regione di interesse toracica controlaterale	
Un rapporto H/CL uguale o superiore a 1.5 ad un'ora può identificare una amiloidosi ATTR cardiaca se un'amiloidosi AL è esclusa.	
Metodo a 3 ore:	
Esaminare le immagini a 3 ore per valutare la relativa captazione del tracciante nel miocardio rispetto alla captazione nelle coste, utilizzando la seguente scala di Perugini:	
Grado 0	Nessun assorbimento miocardico e assorbimento osseo normale
Grado 1	Assorbimento miocardico inferiore all'assorbimento costale
Grado 2	Assorbimento miocardico pari all'assorbimento costale
Grado 3	Assorbimento miocardico superiore all'assorbimento costale con un lieve/assente assorbimento costale
La captazione di grado 2 o 3 è compatibile con l'amiloidosi cardiaca da TTR se è esclusa una discrasia plasmacellulare monoclonale, da momento che questo grado di captazione può essere osservato in circa il 20% dei pazienti con amiloidosi cardiaca AL. E' possibile osservare captazione di Grado 0 e Grado 1 nell'amiloidosi cardiaca AL, si ritiene pertanto necessario enfatizzare l'importanza di escludere una gammopatia monoclonale con immunofissazione su siero/urina e il dosaggio delle catene leggere libere nel siero in tutti i pazienti con sospetta amiloidosi.	

Nel 2019 sono state pubblicate le ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI EXPERT CONSENSUS RECOMMENDATIONS FOR MULTIMODALITY IMAGING IN CARDIAC AMYLOIDOSIS, che propongono un algoritmo per la diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca, riprendendo quello proposto da Gillmore et al. nel 2016 (Fig. B), e una standardizzazione del protocollo di acquisizione della scintigrafia ossea per la valutazione dell'interessamento cardiaco da amiloidosi.

La scintigrafia con ^{99m}Tc-PYP, DPD o HMDP presenta anche un importante ruolo prognostico: l'uptake cardiaco appare infatti correlato in maniera direttamente proporzionale allo spessore della parete del ventricolo sinistro, ai valori di troponina T e NTproBNP ed in modo inversamente proporzionale alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Nella tabella A sono schematizzate le raccomandazioni ASNC per l'interpretazione della scintigrafia ossea nella valutazione dell'amiloidosi cardiaca. In particolare preme sottolineare come, nelle captazioni di grado elevato che, in assenza di gammopatia monoclonale, rendono superflua l'indagine istologica, sia comunque mandataria la conferma diagnostica con l'indagine genetica.

Fig B – Algoritmo raccomandato per la diagnosi non invasiva dell'amiloidosi cardiaca



Meritano infine un accenno i traccianti dell'amiloide utilizzati in ambito PET/CT. Negli ultimi anni, in medicina nucleare si è diffuso sempre di più l'uso della PET con i traccianti dell'amiloide (strutturalmente simili alla tioflavina-T) per lo studio della malattia di Alzheimer. Recentemente diversi studi hanno dimostrato la possibilità di utilizzare i radiofarmaci PET adibiti allo studio delle placche amiloidotiche nei pazienti con sospetta amiloidosi sistemica, in particolar modo per lo studio del coinvolgimento cardiaco da amiloidosi AL o ATTR.

La **PET/TC con ^{11}C -labeled Pittsburgh Compound B (^{11}C -PIB)** ha mostrato un potenziale utilizzo di tale metodica nel dimostrare la presenza di accumuli di amiloide in ambito cardiaco ed extra-cardiaco, anche se la diffusione di tale tracciante è limitato dalla necessità di avere un ciclotrone a disposizione nella medicina nucleare.

I traccianti marcati con ^{18}F -fluoro, sviluppati in seguito ed approvati dalla FDA per lo studio della demenza (^{18}F -florbetapir, ^{18}F -florbetaben e ^{18}F -flutemetamol), sono attualmente ampiamente disponibili in commercio per lo studio delle demenze e sono stati valutati in diversi clinical trial in pazienti con amiloidosi AL e ATTR.

Park et al. hanno effettuato uno **studio di autoradiografia sulle sezioni di tessuto miocardico** umano di 30 diversi soggetti (10 pazienti con amiloidosi ATTR documentata all'autopsia, 10 pazienti con amiloidosi AL documentata all'autopsia e 10 controlli) utilizzando ^{18}F -florbetapir e **florbetapir freddo**. Lo studio ha dimostrato aumentata concentrazione di ^{18}F -florbetapir in tutti i pazienti con amiloidosi (diffusa nei pazienti con amiloidosi ATTR e focale nei pazienti con amiloidosi AL) con andamento direttamente proporzionale alla concentrazione di depositi di amiloide nelle singole sezioni di tessuto miocardico studiate.

In due recenti clinical trial per lo studio dell'amiloidosi cardiaca con traccianti PET dell'amiloide, è stata osservata una distinzione netta tra l'uptake del tracciante a livello miocardico, presente nei pazienti affetti da amiloidosi sistemica, e l'assenza di uptake nei pazienti controlli, compresi i casi con ipertrofia miocardica di diversa eziologia.

Infine, questi traccianti permettono di studiare i depositi di amiloide non solo a livello cardiaco, ma anche globalmente, permettendo così di identificare la migliore sede di biopsia per la conferma diagnostica, di stadiare la malattia extracardiaca, di quantificare il carico di amiloidosi in tutto il corpo e di monitorare la risposta alla terapia.

La PET con traccianti per l'amiloide, anche se al momento non ancora accessibile, si prefigura quindi come una metodica di imaging potenzialmente rilevante nell'iter diagnostico/terapeutico del paziente con amiloidosi sistemica, in particolar modo nel sottotipo AL. Tale metodica appare però ancora in corso di validazione e standardizzazione sia per quanto concerne il protocollo di esecuzione dell'indagine sia per l'interpretazione qualitativa e semiquantitativa dell'esame effettuato.