

# MGUS E AMILOIDOSI

**Gammopatia monoclonale** indica la presenza nel siero di immunoglobuline clonali, cioè di immunoglobuline strutturalmente identiche tra loro. La presenza di una gammopatia monoclonale viene di norma evidenziata da un comune esame di laboratorio detto elettroforesi, che analizza le frazioni proteiche del sangue.

La diagnosi di gammopatia monoclonale richiede una serie precisa di esami ematologici. Tale alterazione deve essere seguita nel tempo poiché vi è un certo rischio di evoluzione verso un mieloma multiplo.

**Amiloidosi** è una malattia (primitiva o più spesso secondaria a mieloma multiplo) provocata dal deposito nei tessuti di frazioni immunoglobuliniche strutturalmente alterate.

È una patologia sottodiagnosticata poiché i sintomi sono molto variabili. Se non riconosciuta precocemente l'amiloidosi può comportare importanti lesioni cardiache e renali.

Le **gammaglobuline o immunoglobuline** (termine abbreviato **Ig**) sono anticorpi che servono alla difesa dell'organismo contro agenti estranei. Chimicamente sono proteine e si trovano nel plasma dove possono essere misurate e studiate con appositi metodi di laboratorio. Il termine **gammopatia monoclonale** indica la presenza nel siero di **immunoglobuline clonali**, cioè di immunoglobuline strutturalmente identiche tra loro. La presenza di una gammopatia monoclonale viene di norma evidenziata da un comune esame di laboratorio detto **elettroforesi delle sieroproteine** con cui si analizzano le frazioni proteiche del sangue. Il tracciato elettroforetico, detto comunemente elettroforesi, mostra in corrispondenza della frazione gamma (dove si concentrano tutte le immunoglobuline) la presenza di un picco omogeneo alto e stretto che si definisce **picco monoclonale o componente monoclonale**.

Questa alterazione proteica salta immediatamente all'occhio del medico che ha ordinato l'esame poiché normalmente la frazione elettroforetica gamma (comprendente le gammaglobuline o immunoglobuline) è costituita da immunoglobuline eterogenee per classe e tipo (**immunoglobuline policlonali**). Le immunoglobuline policlonali si distribuiscono nel tracciato elettroforetico in una zona a base larga (sotto forma di una gobba arrotondata e non di un picco).

Una gammopatia monoclonale può essere riscontrata in varie situazioni cliniche e nelle malattie caratterizzate da una proliferazione clonale di plasmacellule e cellule linfatiche, cioè delle cellule del midollo osseo e del sistema linfatico deputate alla produzione di immunoglobuline.

La trasformazione tumorale di plasmacellule e cellule linfatiche produttrici di immunoglobuline provoca proliferazione ed accumulo di tali cellule e la conseguente comparsa nel siero di una componente monoclonale di varia entità, che rappresenta la spia della loro abnorme attività.

## Come sono fatte le immunoglobuline?

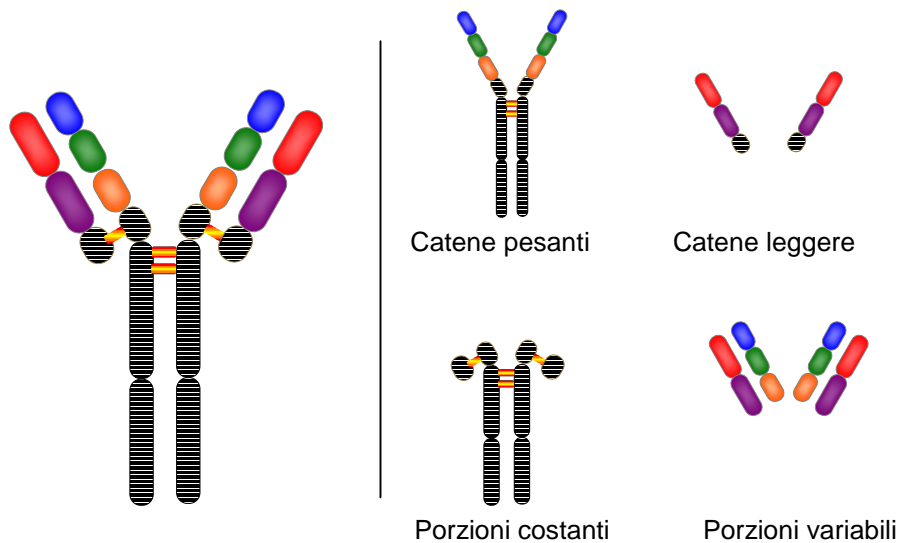
Le immunoglobuline del siero comprendono 5 classi:

- IgG
- IgA
- IgM
- IgD
- IgE

Le immunoglobuline più rappresentate sono le **IgG** (800-1600 mg/dL), seguite dalle **IgA** (90-400 mg/dL), e dalle **IgM** (40-230 mg/dL).

Le IgD e le IgE sono presenti nel plasma in quantità esigue.

Come **struttura** generale, ogni molecola di immunoglobuline è costituita da 2 catene pesanti legate fra loro e da 2 catene leggere (ciascuna legata ad una catena pesante).



La classe di ogni immunoglobulina è definita dalla **catena pesante** ( $\gamma$  per le IgG,  $\alpha$  per le IgA,  $\mu$  per le IgM,  $\delta$  per le IgD,  $\epsilon$  per le IgE). Le due **catene leggere** sono di tipo  $\kappa$  o di tipo  $\lambda$ .

**Ogni plasmacellula produce una sola classe di immunoglobulina (G, A, M) con un solo tipo di catena leggera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ).**

La capacità dell'immunoglobulina di riconoscere le proteine estranee (ad esempio virus, batteri) e quindi di legarle e distruggerle è affidata alla porzione variabile delle catene la quale è in grado di legare l'antigene. La porzione variabile di ogni immunoglobulina viene costruita in modo specifico in risposta ad un determinato stimolo antigenico.

### Il concetto di clonalità

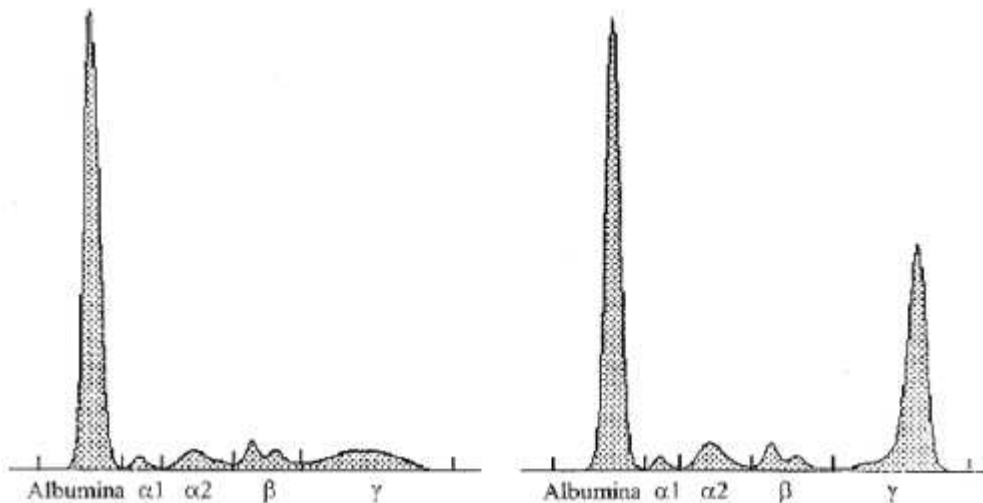
In condizioni fisiologiche le molecole immunoglobuliniche sono diverse fra loro. Infatti oltre a comprendere 5 diverse classi, all'interno della stessa classe la porzione variabile è presente in innumerevoli combinazioni pari al numero dei differenti antigeni che ne hanno indotto la sintesi. In condizioni fisiologiche le immunoglobuline sono quindi **policlonali**, perché generate da una popolazione eterogenea di plasmacellule, tutte diverse fra loro, cioè policlonali.

Nelle gammopatie **monoclonali**, invece, nel midollo osseo si accumulano plasmacellule tutte identiche in quanto originate tutte da un'unica plasmacellula madre che è andata incontro ad un processo di proliferazione. Queste plasmacellule costituiscono un **clone** e sono quindi monoclonali.

**Tutte le plasmacellule del clone producono la stessa immunoglobulina**, con la stessa struttura chimica. Questa si accumula nel siero e dà origine alla **componente monoclonale**.

Le **immunoglobuline monoclonali** assumono nel tracciato elettroforetico un profilo diverso da quelle policlonali. Tutte si posizionano in regione  $\gamma$ , ma le Ig monoclonali hanno un profilo a **picco alto e stretto** in quanto la loro identità strutturale le fa migrare con la medesima velocità elettroforetica. Le **immunoglobuline policlonali**, invece, essendo strutturalmente eterogenee, hanno un profilo a **gobba con base larga**.

La figura sottostante mostra un tracciato elettroforetico normale (a sinistra) e quello di un paziente con gammopatia monoclonale (a destra). In quest'ultimo si osserva la presenza di un picco alto e stretto in zona  $\gamma$ : la componente monoclonale.



Nell'individuo normale la sintesi di catene pesanti e leggere avviene in modo ordinato e nelle quantità opportune. La cellula assembla catene pesanti e leggere a formare l'intera molecola immunoglobulinica e non vi sono residui apprezzabili.

In alcune patologie delle plasmacellule come il mieloma, invece, la sintesi di catene leggere può essere superiore rispetto a quella di catene pesanti. In tal caso grandi quantità di catene **leggere libere** si accumulano nel plasma. Inoltre, essendo le catene leggere piccole molecole, passano il filtro renale e vengono eliminate nelle urine dove possono essere ritrovate anche in grande quantità (si misurano in mg/litro).

Le **catene leggere libere urinarie** costituiscono la cosiddetta **proteinuria di Bence-Jones**.

Non sempre l'abnorme aumento della frazione elettroforetica gamma è indice della presenza di gammopatia monoclonale. Infatti alcune patologie croniche specie le epatiti croniche ma anche altre infezioni croniche, le malattie infiammatorie croniche e le malattie autoimmuni, possono associarsi ad una **ipergammaglobulinemia policlonale**.

**Quali malattie si possono associare ad una gammopatia monoclonale?**

Non sempre il riscontro di una gammopatia monoclonale o componente monoclonale è sinonimo di malattia tumorale. Infatti vi sono le cosiddette gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) che spesso restano invariate nel tempo senza sviluppare un tumore vero e proprio. Altre volte il riscontro di una gammopatia o componente monoclonale è la spia di una malattia proliferativa del sistema che produce le immunoglobuline (mieloma, macroglobulinemia di Waldenstrom, amiloidosi). Altre volte ancora, la componente monoclonale è una manifestazione collaterale di un linfoma o di una leucemia linfatica cronica. In alcune situazioni la componente monoclonale è di accompagnamento a patologie non ematologiche di vario tipo. La tabella seguente elenca le malattie che decorrono obbligatoriamente con una componente monoclonale e quelle che possono presentare occasionalmente una componente monoclonale.

## Malattie con gammopatia monoclonale

Mieloma multiplo  
Macroglobulinemia di Waldenstrom  
Amiloidosi AL  
Sindrome POEMS  
Crioglobulinemia di tipo I e II  
Malattia cronica da crioagglutinine  
Malattia di Castleman

## Malattie ematologiche che possono presentare occasionalmente una componente monoclonale

Leucemia linfatica cronica  
Linfoma splenico della zona marginale  
Linfoma diffuso a grandi cellule  
Linfoma mantellare

## Malattie non ematologiche con gammopatia monoclonale di accompagnamento

Infezioni (osteomieliti, pielonefriti, tubercolosi, infezione da HIV, ecc)  
Neoplasie epiteliali (intestino, mammella, ecc)

## Quali esami occorre eseguire in un paziente con gammopatia monoclonale?

Una volta accertata la presenza di una componente monoclonale nel siero (o nelle urine) è necessario completare lo studio sieroproteico con appositi esami di conferma. Quindi si eseguiranno una serie di accertamenti per verificare l'eventuale presenza di una delle patologie elencate nella tabella e di cui la componente monoclonale può essere un sintomo.

In ordine di probabilità, ma anche in dipendenza dall'entità della componente monoclonale, la prima ipotesi diagnostica è la MGUS (che rappresenta il 65% circa delle gammopatie monoclonali), segue il mieloma (15%), quindi la macroglobulinemia di Waldenstrom, l'amiloidosi, e via via le altre patologie in ordine decrescente di probabilità. Dato che la diagnosi di una delle due situazioni più frequenti, MGUS e mieloma, comporta atteggiamenti terapeutici e prognosi completamente diversi, non si può tralasciare alcuno degli esami che consentono di porre una diagnosi di certezza.

Oltre che al proprio medico curante, **l'ematologo** è lo specialista a cui ci si deve rivolgere per impostare gli accertamenti necessari per porre una diagnosi di certezza e programmare i successivi controlli. Dopo la **visita ematologica**, i primi accertamenti sono finalizzati alla tipizzazione della componente monoclonale.

Di norma gli esami sul sangue vengono condotti assieme a quelli sulle urine.

## Esami per la tipizzazione della componente monoclonale

### Elettroforesi delle sieroproteine

Questo esame distingue e quantifica le frazioni proteiche del siero. Le varie frazioni proteiche si situano nel tracciato elettroforetico in bande diverse a seconda del loro peso

molecolare ed appaiono come "onde" o "picchi". Le immunoglobuline migrano in regione  $\gamma$  (solo in alcuni casi in regione  $\beta$ ). Mentre nel tracciato elettroforetico normale la frazione  $\gamma$  appare bassa ed arrotondata, il tracciato elettroforetico del paziente con mieloma o gammopatia monoclonale è caratterizzato dalla presenza in zona  $\gamma$  di un picco alto e stretto (picco monoclonale o componente monoclonale).

L'elettroforesi consente inoltre di quantificare il picco monoclonale in grammi per decilitro (g/dL).

### **Dosaggio delle immunoglobuline**

Quantifica i vari tipi di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM). Consente di quantizzare l'immunoglobulina patologica e di valutare al contempo il grado di soppressione delle frazioni immunoglobuliniche normali.

### **Immunofissazione su siero**

Consente la tipizzazione della componente monoclonale. Identifica la classe della immunoglobulina (G, A, M, D, E) ed il tipo di catena leggera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ).

Quindi, la componente monoclonale (ed il mieloma corrispondente) verrà definita ad esempio IgG  $\kappa$ , oppure IgA  $\lambda$ , ecc.

### **Dosaggio delle catene leggere libere circolanti**

Misura le catene leggere libere nel siero (non legate alle catene pesanti) ed il rapporto  $\kappa/\lambda$ .

### **Immunofissazione su urine (ricerca della proteinuria di Bence-Jones)**

Identifica e quantifica la presenza nelle urine di catene leggere libere  $\kappa$  o  $\lambda$  (proteinuria di Bence-Jones). Solo le catene leggere passano attraverso il filtro renale. Quando la produzione delle catene immunoglobuliniche è sbilanciata, le catene leggere prodotte in eccesso restano libere nel plasma (non legate alle catene pesanti a formare l'intera immunoglobulina), passano attraverso il filtro renale e compaiono nelle urine.

## **Altri esami da eseguire in una gammopatia monoclonale**

### **Esame emocromocitometrico**

È il conteggio degli elementi del sangue: indica se vi è anemia, leucopenia, piastrinopenia. In particolare il livello di emoglobina indica se vi è una compromissione midollare da parte della malattia.

### **Calcemia**

Dosa il calcio nel siero. È un indicatore del calcio mobilizzato dalle ossa ed è un parametro indispensabile per la stadiazione.

**Creatinina, VES, Funzionalità epatica, Proteina C reattiva,  $\beta_2$ -microglobulina sierica;** quest'ultima è un parametro di massa neoplastica utilizzato come fattore prognostico nel mieloma.

### **Aspirato midollare**

Permette di stabilire se vi è una infiltrazione plasmacellulare midollare, di valutarne l'entità e le caratteristiche morfologiche. In condizioni normali le plasmacellule rappresentano meno del 5% delle cellule midollari. Nel mieloma tale percentuale è di solito superiore al 30%.

### **FISH su sangue midollare**

È un esame di citogenetica molecolare che analizza i nuclei delle cellule in interfase per identificare le alterazioni geniche delle plasmacellule tumorali.

### **Radiografia dello scheletro (cranio, colonna, bacino, ossa lunghe)**

Ricerca la presenza di lesioni ossee (osteolisi) a carico dei segmenti ossei esaminati.

### **Risonanza Magnetica della colonna vertebrale**

Pur non essendo un esame di screening, in casi selezionati è utile per identificare precocemente lesioni ossee della colonna che non hanno ancora dato rarefazioni della

struttura ossea evidenziabili con la radiografia standard. È l'esame più accurato per valutare un'eventuale compressione del midollo spinale.

### **Radiografia del torace ed ecografia dell'addome**

Al termine di tali accertamenti l'ematologo potrà concludere per una **gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)**, oppure stabilirà la presenza di un **mieloma multiplo** o di una **macroglobulinemia di Waldenstrom**, oppure sospetterà una **amiloidosi**, oppure diagnosticherà una delle altre patologie che abbiamo elencato e che si possono accompagnare a componente monoclonale.

## **La gammopatia monoclonale di significato indeterminato**

*(MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)*

Si tratta di una condizione clinica in cui l'unico riscontro anormale è di tipo laboratoristico: la presenza isolata, del tutto asintomatica, di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, in genere di modesta entità e che resta stabile nel tempo.

La MGUS è dovuta alla presenza nel midollo osseo di un **clone di plasmacellule** il cui prodotto di sintesi è appunto la componente monoclonale. La gammopatia è detta "di significato indeterminato" poiché è incerta la sua origine e la sua evoluzione. Infatti, mentre in alcuni casi può evolvere verso una neoplasia ematologica ben definita (il mieloma multiplo o la macroglobulinemia di Waldenstrom), in molti altri casi la gammopatia persiste immodificata per decenni senza influenzare né la qualità di vita né la sopravvivenza. In passato veniva definita "benigna", termine ora abbandonato poiché al momento della diagnosi non è possibile prevederne l'evoluzione.

- **Qual è la sua incidenza?** È più frequente nell'anziano: l'età media dei pazienti con MGUS è di circa 67 anni. È rara nei soggetti più giovani. Si osserva in entrambi i sessi con una discreta prevalenza negli uomini (M: 60%, F: 40%).
- **Quali sono le cause?** Le cause non sono note né si sa cosa distingue dal punto di vista biologico le forme evolutive da quelle stabili. Come per il mieloma, sono stati considerati i fattori ambientali (esposizione a pesticidi o altri agenti chimici, radiazioni, agenti infettivi), ma per nessuno è stata definitivamente comprovata la responsabilità. È probabile che anche la perdita di efficienza del sistema immunitario, che aumenta con l'età, abbia un ruolo patogenetico.
- **Qual è la sua evoluzione naturale?** La MGUS nella maggioranza dei casi resta stabile per parecchi anni, ma vi è un certo rischio di evoluzione in una malattia proliferativa come il mieloma o la macroglobulinemia di Waldenstrom. Il rischio di trasformazione può essere stimato nell'1% per anno. In uno studio a lungo termine su 1384 casi di MGUS diagnosticati e seguiti negli USA dalla Mayo Clinic tra il 1960 ed il 1994, la probabilità di evoluzione neoplastica è stata del 10% a 10 anni, del 21% a 20 anni, del 26% a 25 anni. Tra i fattori predittivi di trasformazione vi è il livello iniziale della componente monoclonale ed il tipo IgA.
- **Quali sono le caratteristiche cliniche?** Il paziente con MGUS ha un quadro clinico del tutto asintomatico. In particolare, sono assenti tutte le alterazioni che caratterizzano il quadro clinico del mieloma. L'unica alterazione è di laboratorio e cioè la presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, di solito riscontrata casualmente nel corso di accertamenti per altri motivi. Nelle tabelle seguenti sono illustrati i criteri diagnostici necessari per porre diagnosi di MGUS e le sue differenze rispetto al mieloma multiplo.
- **Esiste una terapia?** Una MGUS non richiede alcun trattamento ma solo periodici esami di follow-up per monitorare una possibile evoluzione. È fondamentale che il paziente comprenda la necessità di effettuare controlli periodici pur in assenza di sintomi. La frequenza dei controlli verrà fissata dallo specialista ematologo. Un

possibile schema è: controlli ogni 4 mesi nel primo anno, poi ogni 6 mesi e quindi, in presenza di stabilità, ogni 6-12 mesi.

### **Quali esami occorre effettuare per l'inquadramento di una MGUS?**

Alla prima valutazione di un paziente che presenta una componente monoclonale sierica all'elettroforesi delle sieroproteine è necessario effettuare i seguenti accertamenti:

- *Visita ematologica*: nella MGUS è negativa, in particolare il paziente è asintomatico
- *Elettroforesi delle sieroproteine*
- *Dosaggio delle immunoglobuline*: quantifica i vari tipi di immunoglobulina (IgG, IgA, IgM). Consente di stabilire se sono ridotte le frazioni immunoglobuliniche normali
- *Immunofissazione su siero*: identifica la classe della immunoglobulina monoclonale (G, A, M) ed il tipo di catena leggera ( $\kappa$  o  $\lambda$ )
- *Dosaggio delle catene leggere libere circolanti*: misura le catene leggere libere nel siero (non legate alle catene pesanti) ed il rapporto  $\kappa/\lambda$
- *Immunofissazione su urine (ricerca della proteinuria di Bence-Jones)*: identifica e quantifica la presenza nelle urine di catene leggere libere  $\kappa$  o  $\lambda$  (proteinuria di Bence-Jones)
- *Aspirato midollare*: permette di stabilire presenza ed entità dell'infiltrazione plasmacellulare midollare. In condizioni normali le plasmacellule rappresentano meno del 5% delle cellule midollari. Nella MGUS le plasmacellule midollari sono meno del 10%
- *FISH su sangue midollare*: analizza i nuclei delle cellule in interfase per identificare alterazioni geniche
- *Esame emocromocitometrico*: nella MGUS i valori di emoglobina, leucociti e piastrine sono normali
- *Calcemia*: nella MGUS è normale
- *Esami di routine* (VES, funzionalità renale ed epatica, beta-2-microglobulina, proteina C reattiva, ecc)
- *Radiografia dello scheletro* (cranio, colonna, bacino, ossa lunghe): identifica eventuali lisi ossee (osteolisi). Nella MGUS sono assenti
- *Radiografia del torace*
- *Ecografia dell'addome*

Dopo la conferma della diagnosi di MGUS è **importante seguire nel tempo il paziente**. Ogni 4 mesi nel primo anno e quindi semestralmente è necessario controllare le proteine sieriche ed urinarie (emocromo, funzionalità renale, calcemia, elettroforesi delle sieroproteine, dosaggio immunoglobuline, dosaggio delle catene leggere libere nel siero e nelle urine (ricerca e dosaggio della proteinuria di Bence Jones). In seguito, se la malattia dimostrerà stabilità ed il paziente rimarrà asintomatico, i controlli potranno proseguire a cadenza annuale.

### **Le più frequenti domande dei pazienti con MGUS**

#### **Che cos'è la gammopatia monoclonale di significato indeterminato o MGUS?**

□ È una patologia caratterizzata da un modesto accumulo di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo. Queste producono una piccola quantità di immunoglobuline clonali (tutte uguali fra loro) che vengono evidenziate all'elettroforesi delle proteine sieriche come un picco (picco o componente monoclonale). Non vi sono sintomi né alterazione della funzione dei vari organi.

### **Quali sono le cause della MGUS?**

□ Le cause non sono note ma probabilmente diversi fattori (predisposizione genetica, fattori ambientali che provocano una stimolazione antigenica cronica) agiscono come concausa in modo non prevedibile.

### **Cosa induce a sospettare una MGUS?**

□ Il riscontro, di solito casuale, di un picco monoclonale all'elettroforesi delle proteine sieriche, usualmente di entità inferiore a 3 grammi per decilitro (g/dl), oppure di una proteinuria di Bence Jones di entità inferiore a 1 g/dl.

### **Quali sono gli accertamenti indispensabili per porre diagnosi di MGUS?**

□ Indagini sul sangue: elettroforesi delle sieroproteine, immunofissazione, dosaggio delle immunoglobuline, emocromo, calcemia ed esami di routine

□ Indagini sulle urine: ricerca e dosaggio di catene leggere libere (proteinuria di Bence Jones)

□ Esami specifici: esame del midollo osseo (mieloaspirato)

□ Radiografia dello scheletro

□ A parte la presenza della componente monoclonale, nella MGUS tutti gli altri esami sono nella norma.

### **Qual è il decorso clinico?**

□ Nella maggioranza dei casi la MGUS resta stabile per parecchi anni, ma vi è un certo rischio di evoluzione in una malattia proliferativa come il mieloma o la macroglobulinemia di Waldenstrom. La probabilità di trasformazione è stimata essere del 10% a 10 anni, del 21% a 20 anni, e del 26% a 25 anni.

### **I pazienti con MGUS devono ricevere un trattamento?**

□ No, ma devono essere seguiti con periodici esami di laboratorio per monitorare l'evoluzione della componente monoclonale e cogliere precocemente eventuali segni di trasformazione.

## **L'amiloidosi AL**

**Cosa è l'amiloidosi?** Il termine amiloidosi indica patologie legate ad una alterata conformazione di proteine autologhe le quali aggregano in fibrille che si depositano nei tessuti e li danneggiano.

L'amiloidosi AL (light-chain amyloidosis), o amiloidosi primaria, è il tipo di amiloidosi più frequente, con una incidenza di circa 0,8 casi ogni 100.000 abitanti per anno.

È una patologia clonale dovuta al **deposito nei tessuti di fibrille** formate dall'aggregazione di **catene leggere immunoglobuliniche** strutturalmente anormali.

### **Il clone amiloidogeno:**

Responsabile della sintesi di queste catene leggere amiloidogene è un clone di plasmacellule midollari che produce catene leggere strutturalmente alterate. Questo disordine della conformazione proteica provoca l'aggregazione delle catene leggere in fibrille di amiloide che si depositano progressivamente nei tessuti. Il clone plasmacellulare midollare è solitamente esiguo cosicché può sfuggire al semplice esame morfologico del midollo se non si impiegano tecniche particolari.

L'amiloidosi AL condivide con la MGUS la presenza di una piccola componente monoclonale ed il basso numero di plasmacellule midollari, ma l'evoluzione è ben diversa. Fortunatamente, solo in pochi casi le catene leggere hanno la capacità di formare fibrille di amiloide. Infatti, su 1384 pazienti con gammopatia monoclonale seguiti alla Mayo Clinic per una media di 15 anni, solo 10 hanno sviluppato amiloidosi.

La maggior parte delle catene leggere in grado di formare amiloide appartengono al **tipo λ**. Nei pazienti con mieloma, una minoranza stimata attorno al 15% presenta depositi di amiloide nei tessuti.

**Le fibrille di amiloide** posseggono una particolare capacità di **depositarsi a livello di molteplici tessuti, con particolare predilezione per organi vitali come cuore, reni, fegato, nervi**, che ne risultano progressivamente danneggiati. Da ciò la necessità di una diagnosi precoce dell'amiloidosi per poter iniziare tempestivamente le cure prima che il danno d'organo diventi incontrollabile.

### **La diagnosi di amiloidosi**

**La diagnosi clinica** di amiloidosi può essere difficile dato che la malattia si presenta spesso in modo subdolo. La variabilità dell'esordio dipende dal fatto che molteplici organi possono essere interessati dal deposito di amiloide ed in misura diversa l'uno dall'altro. Sicché i sintomi di esordio possono essere i più vari. Oltre il 50% dei pazienti con amiloidosi ha interessamento renale o cardiaco; il 20% circa ha neuropatia; in oltre 2/3 dei casi si registra il coinvolgimento di più di un organo.

I sintomi che possono far sospettare un'amiloidosi sono numerosi ed alcuni sono tipici della malattia: una proteinuria (che può procedere verso una sindrome nefrosica), disturbi del ritmo cardiaco ed ipertrofia del ventricolo sinistro all'ecocardiografia, ipotensione ortostatica, sincope, vertigini, epatomegalia senza cause apparenti, polineuropatia, sindrome del tunnel carpale, porpora periorbitale (per fragilità capillare dovuta a deposito vascolare di amiloide), macroglossia. La comparsa di stanchezza e dimagrimento inspiegabili è un sintomo frequente nel paziente con amiloidosi.

Specie se uno di questi sintomi si associa al riscontro di una componente monoclonale anche esigua nel tracciato elettroforetico, la possibilità di un'amiloidosi deve essere tenuta ben presente e gli esami di screening devono essere avviati tempestivamente. L'impatto prognostico maggiore è dato dalla presenza e dall'estensione dell'interessamento cardiaco.

Inoltre il grado dell'**interessamento cardiaco** condiziona la possibilità di impiegare terapie intensive quali il trapianto di cellule staminali ed aumenta il rischio di complicanze della terapia. I depositi di amiloide che infiltrano il miocardio sono causa di insufficienza cardiaca e di disturbi della conduzione con rischio di crisi di tachi-aritmia atriale o ventricolare.

Data la frequenza e l'importanza diagnostica e prognostica del coinvolgimento cardiaco, l'**ecocardiogramma** è un esame particolarmente utile alla diagnosi.

Un aspetto tipico è l'aumentata ecogenicità miocardica con caratteristico aspetto granulare.

**Uno spessore del setto interventricolare** pari o superiore a 15 mm è tipico dell'amiloidosi cardiaca.

La misurazione della concentrazione sierica di **NT-proBNP** o di **BNP** (B-type Natriuretic Peptide) è un marker sensibile di disfunzione miocardica che può essere utile anche per monitorare i risultati delle cure.

**La diagnosi di laboratorio** richiede la dimostrazione della componente monoclonale, la dimostrazione a livello midollare del clone plasmacellulare amiloidogeno, nonché la dimostrazione istologica di depositi di amiloide nei tessuti.

- **la ricerca, tipizzazione e dosaggio della componente monoclonale** richiede: elettroforesi sieroproteica, immunofissazione su siero ed urine, misura delle catene leggere libere circolanti.
- **la dimostrazione del clone plasmacellulare** amiloidogeno richiede l'esame citologico dell'aspirato midollare con immunofluorescenza per catene  $\kappa$  e  $\lambda$ .
- **la dimostrazione istologica di depositi di amiloide nei tessuti** è essenziale per la diagnosi. Il test diagnostico si basa sul fatto che i depositi di fibrille di amiloide colorate con Rosso-Congo hanno una caratteristica birifrangenza verde sotto luce polarizzata. Per quest'esame, la biopsia di organi quali rene e fegato (che potrebbero facilmente sanguinare) può essere vantaggiosamente sostituita

dall'**esame del grasso periombelicale** ottenuto per aspirazione con ago sottile, o alternativamente, dalla biopsia di ghiandole salivari minori.

## **Terapia dell'amiloidosi**

Lo scopo della terapia è ridurre o arrestare nel più breve tempo possibile il deposito di catene leggere amiloidogene negli organi vitali e possibilmente ristabilirne le funzioni. Si sa infatti che i depositi di amiloide possono essere almeno in parte riassorbiti, consentendo un miglioramento della funzione degli organi colpiti. Quindi la terapia deve essere mirata alla **soppressione del clone plasmacellulare midollare produttore delle catene leggere anomale**.

Bisogna ricordare, infatti, che alla base della malattia vi è sempre un clone di plasmacellule, che rimane molto pericoloso anche se appare di piccola entità. La rapidità della risposta alle cure è un fattore essenziale nell'amiloidosi AL. L'efficacia della terapia nel sopprimere la sintesi della catena leggera amiloidogena può essere valutata mediante misurazioni seriate delle catene leggere libere nel siero mediante immunofissazione.

In analogia con il trattamento del mieloma multiplo, il **Melphalan ad alte dosi** seguito dal **trapianto autologo di cellule staminali** periferiche è considerato il trattamento più efficace per il paziente con amiloidosi AL di età inferiore a 65 anni.

Ma, a differenza del mieloma, sia la procedura di raccolta di cellule staminali sia le alte dosi di Melphalan comportano un significativo rischio di complicanze. Il rischio è maggiore in presenza di insufficienza cardiaca o renale, o di interessamento amiloidotico multi-organo.

Quindi un'accurata selezione dei pazienti da avviare all'autotrapianto è cruciale per il successo delle cure. I pazienti con normali livelli sierici di troponina e di NT-proBNP sono candidati all'autotrapianto come trattamento front-line ed eventualmente ad un secondo autotrapianto se la risposta al primo è insufficiente.

Nei pazienti non eleggibili per l'autotrapianto un'opzione terapeutica efficace (tutta per via orale), è la combinazione **Melphalan + Desametasone** (MEL-DEX) in cicli di 4 giorni ripetuti ogni 4 settimane. Tuttavia, dato che un trattamento prolungato con Melphalan riduce sostanzialmente la possibilità di raccogliere successivamente cellule staminali, nei casi in cui la controindicazione all'autotrapianto potrebbe essere transitoria, si può optare per la sola mobilizzazione e crioconservazione di cellule staminali prima di iniziare i cicli di MEL-DEX, oppure per un trattamento iniziale con solo Desametasone riservandosi di riconsiderare in seguito l'esistenza delle condizioni permettenti per la mobilizzazione ed il trapianto autologo.

La **Talidomide**, in analogia con il mieloma, può essere un trattamento utile per sopprimere il clone amiloidogeno. La combinazione Talidomide + Desametasone ha mostrato efficacia nei pazienti con amiloidosi primaria. Tuttavia, stante la particolare fragilità dei soggetti con amiloidosi, la talidomide somministrata alle dosi di 200-400 mg/die appare poco tollerata da questi pazienti: oltre il 50% denuncia importanti effetti tossici del farmaco, tra cui bradicardia sintomatica, stipsi, astenia. Quindi la combinazione Talidomide + Desametasone sembrerebbe meglio adatta alla terapia di seconda linea.

L'analogo della talidomide **Revimid** e l'inibitore del proteasoma **Velcade** rappresentano ulteriori opzioni di terapia la cui sperimentazione nei pazienti con amiloidosi è in corso.