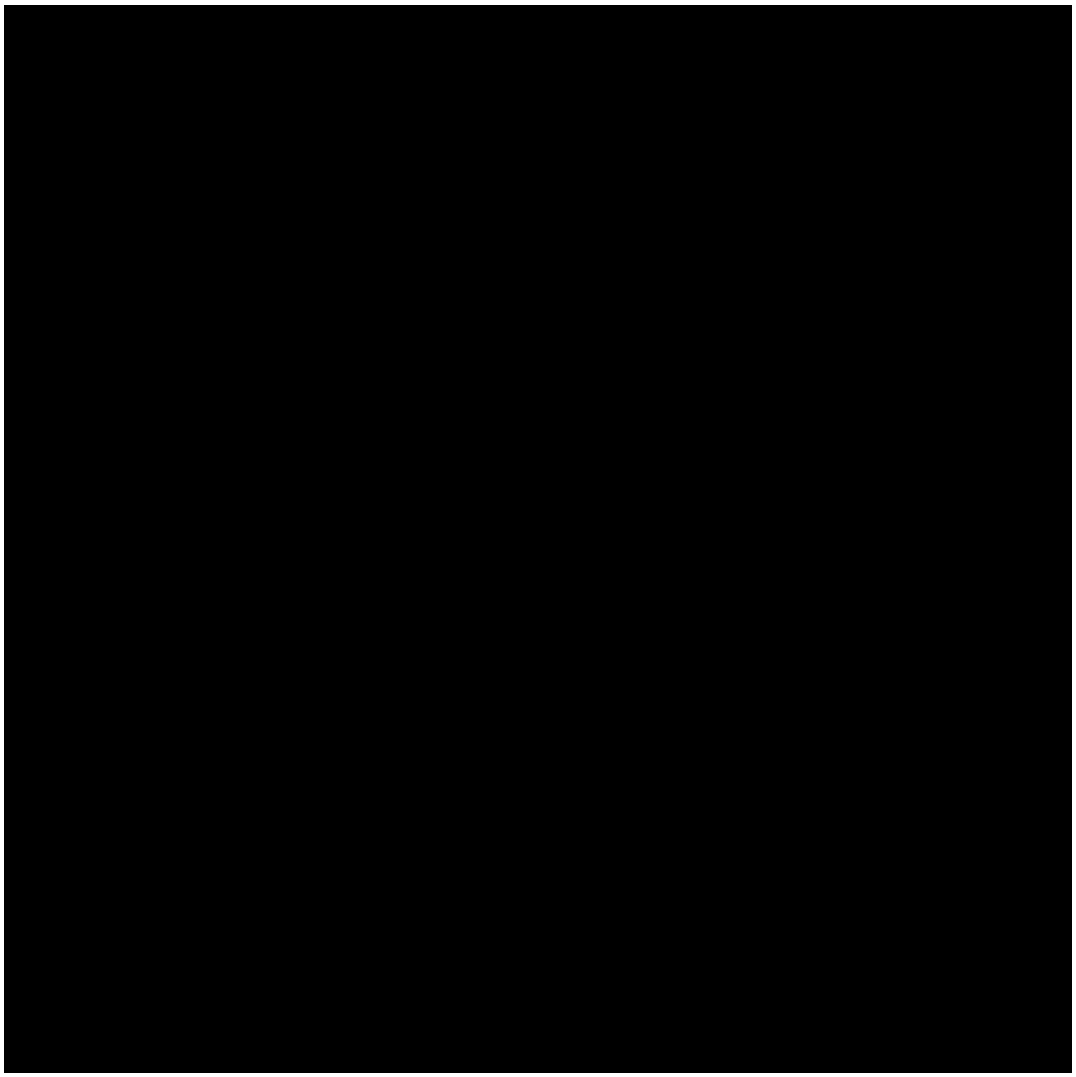
AMILOIDOSI - Accumulo nei tessuti di diverse proteine fibrillari insolubili

Categoria : RUBRICA MEDICA

Pubblicato da Dott. Gianni Fusco in 17/10/2008

Eziologia, fisiopatologia e classificazione. La causa della produzione di amiloide e del suo deposito nei tessuti non è conosciuta. Il meccanismo eziologico può variare a seconda dei differenti tipi biochimici di amiloidosi. Per esempio, nell'amiloidosi secondaria (v. oltre) può essere presente un deficit del metabolismo della proteina precursore (l'amiloide sierica A, un reattante di fase acuta), mentre nell'amiloidosi ereditaria sembra essere presente una proteina geneticamente alterata. Nell'amiloidosi primitiva, una popolazione monoclonale di cellule midollari produce frammenti di catene leggere o catene leggere intere che possono essere processati in maniera anormale così da formare amiloide. Alla microscopia ottica l'amiloide appare come una sostanza omogenea, altamente rifrangente, con affinità per il colorante rosso Congo sia nei tessuti fissati sia in vivo. Alla microscopia elettronica l'amiloide è costituita da fibrille lineari non ramificate di 100 Å (10 nm); alla diffrazione dei raggi x presenta un quadro cross-beta.

Dal punto di vista biochimico sono stati definiti tre tipi principali di amiloide e numerose forme meno comuni. Il primo tipo, che ha una sequenza N-terminale omologa a una porzione della regione variabile delle catene leggere delle immunoglobuline, è denominata AL e si riscontra nell'amiloidosi primitiva e nell'amiloidosi associata al mieloma multiplo. Il secondo tipo ha una sequenza N-terminale caratteristica di una proteina non immunoglobulinica denominata AA, e si riscontra nei pazienti con amiloidosi secondaria. Il terzo tipo, associato alla polineuropatia amiloide familiare, è di solito una molecola transtiretinica (prealbuminica) con sostituzione di un singolo aminoacido. Sono state riscontrate altre amiloidi ereditarie costituite da gelsolina mutante in alcune famiglie, apolipoproteina A-I mutante in diverse altre famiglie e altre proteine mutanti nell'amiloide ereditaria dell'arteria cerebrale. Nell'amiloide associata con l'emodialisi cronica, il costituente della proteina amiloide è una b2-microglobulina. La struttura chimica dell'amiloide associata all'invecchiamento della cute o presente negli organi endocrini può essere quella di altre forme biochimiche di amiloidosi. L'amiloide trovata nelle lesioni istopatologiche della malattia di Alzheimer è formata da proteine b. L'analisi chimica relativa alle varie forme di amiloide ha portato a una classificazione più raffinata. Un'unica proteina (una pentrassina) denominata AP (o AP sierica) è universalmente associata con tutte le forme di amiloide e rappresenta la base di un test diagnostico specifico.



Attualmente vengono riconosciute tre forme cliniche sistemiche principali. L'amiloidosi viene classificata come primitiva o idiopatica (forma AL), quando non è associata ad alcuna malattia, e secondaria, acquisita o reattiva (forma AA), quando è associata a malattie croniche, sia infettive (tubercolosi, bronchiettasie, osteomielite, lebbra) sia infiammatorie (artrite reumatoide, ileite granulomatosa). L'amiloide è anche associata al mieloma multiplo (AL), al morbo di Hodgkin (AA), ad altre neoplasie e alla febbre mediterranea familiare (AA). L'amiloidosi può accompagnare i processi di invecchiamento. Il terzo tipo principale di amiloidosi si presenta nelle forme familiari non associate ad altre patologie, spesso con quadri caratteristici di neuropatia, nefropatia e cardiopatia.

Nell'amiloidosi primitiva (AL) possono essere interessati il cuore, i polmoni, la cute, la lingua, la tiroide e il tratto intestinale. Si possono trovare nel tratto respiratorio o in altre sedi "tumori" amiloidi localizzati. Sono frequentemente coinvolti gli organi parenchimali (fegato, milza, rene) e l'apparato vascolare, specialmente il cuore.

L'amiloidosi secondaria (AA) mostra una predilezione per la milza, il fegato, i reni, i surreni e i linfonodi. Tuttavia, nessun apparato viene risparmiato e l'interessamento vascolare può essere ampiamente diffuso, anche se un coinvolgimento cardiaco clinicamente significativo è raro. Il fegato e la milza sono spesso aumentati di volume, duri e di consistenza elastica. I reni sono di solito ingranditi. Sezioni della milza mostrano ampie aree traslucide, ceree, nel contesto delle quali i normali corpi di Malpighi sono sostituiti da amiloide pallida, determinando il caratteristico quadro della milza a "sagù".

L'amiloidosi ereditaria è caratterizzata da una neuropatia periferica sensitiva e motoria, spesso da una neuropatia autonomica e dalla deposizione di amiloide cardiovascolare e renale. Si possono osservare la sindrome del tunnel carpale e anomalie del corpo vitreo.

L'amiloide associata ad alcune neoplasie maligne (p. es., il mieloma multiplo) ha la stessa distribuzione dell'amiloide idiopatica (AL); con altri tumori maligni (p. es., il carcinoma midollare della tiroide) essa può presentarsi solo localmente in associazione con il tumore o nel contesto delle metastasi. L'amiloide viene frequentemente riscontrata nel pancreas di individui con diabete mellito di tipo adulto.

Sintomi e segni

I segni e sintomi non sono specifici, dipendono dall'organo o dal sistema interessato e spesso vengono celati dalla malattia di base, che può portare a morte prima che venga sospettata la presenza di amiloidosi. La sindrome nefrosica è la manifestazione precoce più importante. Negli stadi iniziali può essere notata soltanto una lieve proteinuria; più tardi si sviluppa un caratteristico complesso sintomatologico con stato anasarcatico, ipoprotidemia e proteinuria massiva.

L'amiloidosi del fegato determina epatomegalia, ma raramente ittero. È stata riportata un'epatomegalia massiva (peso del fegato > 7 kg). I risultati dei test di funzionalità epatica sono generalmente normali, sebbene si possano osservare un'alterazione dell'escrezione di bromosulftaleina sodica (esame raramente eseguito) o un'elevazione della fosfatasi alcalina. Occasionalmente, si può instaurare ipertensione portale con varici esofagee e ascite. Le lesioni cutanee possono essere ceree o traslucide; può essere presente una porpora dovuta all'interessamento dei vasi cutanei di piccolo calibro.

Il coinvolgimento cardiaco è un'evenienza comune e può manifestarsi con cardiomegalia, scompenso cardiaco intrattabile o una qualunque delle aritmie più frequenti. In diverse famiglie è stato osservato arresto sinusale.

L'amiloide GI può determinare alterazioni della motilità esofagea, atonia gastrica, anomalie della motilità dell'intestino tenue e del colon, malassorbimento, sanguinamenti o pseudo-ostruzioni. La macroglossia è comune nell'amiloidosi primitiva e in quella associata al mieloma.

L'amiloidosi della tiroide può dar luogo a un gozzo duro, simmetrico, non dolorabile, somigliante allo struma di Hashimoto o di Riedel. In alcuni rari casi di mieloma multiplo, l'artropatia amiloide può simulare un'artrite reumatoide. La neuropatia periferica, che è una manifestazione d'esordio non infrequente, è comune in alcune amiloidosi familiari e si osserva anche in alcuni casi di amiloidosi primitiva o associata al mieloma. L'interessamento polmonare (soprattutto nell'amiloidosi AL) può essere caratterizzato da noduli polmonari focali, lesioni tracheobronchiali o depositi diffusi alveolari. In molti familiari di pazienti con amiloide ereditaria si riscontrano opacità amiloidee del corpo vitreo e indentazione bilaterale dei margini pupillari.

Diagnosi

L'amiloidosi può essere sospettata sulla base dei sintomi e dei segni descritti precedentemente, ma la certezza diagnostica si ottiene soltanto con la biopsia. I migliori test di primo livello sono l'aspirazione dei cuscinetti adiposi sottocutanei addominali o la biopsia della mucosa rettale. Altre sedi utili per la biopsia sono le gengive, la cute, i nervi, i reni e il fegato. Le sezioni tissutali devono essere colorate con rosso Congo e osservate con un microscopio a luce polarizzata per notare la caratteristica birifrangenza verde dell'amiloide. La AP sierica marcata con isotopi è stata utilizzata in un test scintigrafico per confermare la diagnosi di amiloidosi.

Prognosi

Nell'amiloidosi secondaria, la prognosi dipende dal successo del trattamento della malattia di base. Tutte le forme di amiloidosi renale hanno una prognosi sfavorevole, ma i pazienti possono rimanere stabili o anche migliorare con la terapia di supporto (p. es., eradicazione della pielonefrite). La dialisi e il trapianto di rene hanno ulteriormente migliorato la prognosi. L'amiloidosi associata al mieloma

multiplo ha la prognosi peggiore; la morte entro 1 anno è un evento comune. I tumori amiloidi localizzati possono essere asportati senza rischio di recidive. L'amiloidosi cardiaca è la più comune causa di morte, dovuta soprattutto ad aritmie o scompenso cardiaco refrattario. La prognosi nelle amiloidosi familiari varia tra i diversi membri della famiglia.

Terapia

La terapia è diretta innanzitutto alla causa sottostante; tale trattamento può arrestare l'evoluzione della malattia. Il trattamento dell'amiloidosi di per sé è generalmente sintomatico. Nei pazienti con amiloidosi renale è stato praticato il trapianto di rene; la sopravvivenza a lungo termine è paragonabile a quella di altre malattie renali, ma la mortalità nei primi anni è superiore. L'amiloide può alla fine ricomparire nel rene trapiantato, ma numerosi soggetti sottoposti a trapianto sono andati molto bene e hanno vissuto fino a 10 anni. L'attuale terapia dell'amiloidosi primitiva prevede un protocollo con prednisone/melfalan o prednisone/melfalan/colchicina. Sono in corso trial clinici per mettere a confronto questi diversi schemi terapeutici. Recentemente i programmi terapeutici sono stati arricchiti, con notevole successo, con il trapianto di cellule staminali. La digitale va usata con prudenza nell'amiloidosi cardiaca, poiché può scatenare aritmie. Il trapianto di cuore ha avuto successo in pazienti accuratamente selezionati. Per prevenire gli attacchi acuti di febbre mediterranea familiare è stata utilizzata la colchicina ed è stato dimostrato che i pazienti trattati in questo modo non sviluppano nuova amiloide, e che l'amiloide presente regredisce. È stato dimostrato che nell'amiloidosi ereditaria dovuta a mutazioni della transtiretina il trapianto di fegato, che rimuove la sede della sintesi della proteina mutante, è molto efficace.