

Amiloidosi da catene leggere (AL) “C’era una volta un male incurabile”: dal quasi nulla ad una terapia personalizzata.

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2018, Vol. 30(3-4) 187–193

© The Author(s) 2018

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936218780272

journals.sagepub.com/home/gtn



Giuseppe Curciarello¹, Santi Nigrelli², Sabrina Moretti¹,
Sandra Audino³ e Franco Bergesio⁴

Abstract

Light-chain amyloidosis (AL) “once upon a time there was an incurable disease”: progresses from almost no cure to a personalized therapy.

Survival of patients with a light chain (AL) amyloidosis has gradually but constantly improved in the last 30 years. While we used to have only very few molecules available for treating the disease, we now have a great choice of drugs that can target the disease at different levels.

The present therapeutic approach, derived from the current experience with multiple myeloma, is risk-adapted according to cardiac biomarkers staging at diagnosis. Patients are classified into low, intermediate, or high-grade risk groups according to their values of the cardiac biomarkers NT-proBNP and Troponin I/T: both normal (low risk), one out of two abnormal (intermediate risk), or both abnormal (high risk). Only patients with a low-grade risk (accounting for less than 20%) are allowed to undergo autologous stem cell transplantation (ASCT). Intermediate and high-risk patients are offered standard therapies, such as alkylators (melphalan or cyclophosphamide) plus dexamethasone, with or without proteasome inhibitors. Immunomodulatory imide drugs (IMiDs) have been used mostly for rescue treatment. Organ response is the final aim of the therapy, but it can occur only when a complete or very good hematological response is obtained. Hematological and organ response assessment help monitoring the disease and allow prompt identification of refractory/relapsed patients that need to undergo rescue therapy. New agents are currently under study and will soon be available for clinical use in combination with traditional anti-plasma cell chemotherapy.

Keywords

Light chain amyloidosis, AL amyloidosis, AL therapy, proteasome inhibitors, IMiDs



Nel mese di giugno del 2006 un uomo di 54 anni giungeva alla nostra osservazione per la presenza di un grave quadro di scompenso cardiaco congestizio sostenuto da una cardiomiopatia restrittiva nell'ambito di un'amiloidosi da catene leggere (AL). La diagnosi si basava sui seguenti dati: agoaspirato positivo del grasso periombelicale, riscontro alla biopsia osteomidollare (BOM) del 25% di plasmacellule, elevato rapporto delle catene leggere sieriche k/λ e aumento dell'NTproBNP e della troponina I. Inoltre, la presenza di una mutazione della transtiretina era stata esclusa, la funzione renale era nella norma e la proteinuria assente. L'ecocuore, eseguito al tempo della diagnosi, evidenziava spessori parietali di SIV e PP intorno ai 16 mm.

Da agosto 2006 a marzo 2007 il paziente riceveva 6 cicli di melphalan (14 mg/die) e desametasone (20 mg/die) per 4

giorni al mese, ma la terapia veniva spesso sospesa per tossicità ematologica ricorrente (neutropenia). Alla fine del periodo si registrava una significativa risposta ematologica ma il quadro di scompenso cardiaco persisteva e si notava incremento dell'NTproBNP e della troponina I.

¹SOS Ematologia Clinica e Oncoematologia, USL Toscana Centro, Firenze

²SOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria Annunziata, USL Toscana Centro, Firenze

³Struttura Trasfusionale Ospedale S. Maria Annunziata, USL Toscana Centro, Firenze

⁴Centro Fiorentino per lo studio e la cura delle Amiloidosi, Firenze

Corresponding author:

Giuseppe Curciarello, (Foto nel File Iconografia), Dott. Giuseppe Curciarello, SOS Ematologia Clinica e Oncoematologia, Azienda Sanitaria di Firenze.

Email: giuseppe.curciarello@uslcentro.toscana.it

Da aprile a giugno del 2007 il paziente si sottoponeva a tre cicli di bortezomib (1.3 mg/mq/die) da assumere il 1°, 4°, 8° ed 11° giorno di ogni ciclo di 21 giorni associato a desametasone (20 mg/die) il 1°-2°, 4°-5°, 8°-9°, 11°-12° giorno di ciascun ciclo. Ai primi tre cicli seguivano 8 infusioni di solo bortezomib alla stessa dose ogni 10 giorni e 3 infusioni ogni 20 giorni. Il trattamento era ben tollerato e veniva sospeso a gennaio del 2008.

Dopo il primo ciclo di bortezomib si è osservato un miglioramento della dispnea che gradualmente è scomparsa durante il trattamento.

Alla fine della terapia il paziente mostrava una risposta ematologica completa, la scomparsa della componente monoclonale (CM) sia nel siero che nelle urine, un rapporto k/λ normale, mentre NTproBNP, troponina I e spessori parietali cardiaci erano marcatamente ridotti. Dopo 10 anni di follow-up, i parametri cardiaci sono rimasti invariati (SIV e PP 12 mm) e persiste una completa remissione ematologica.

Il caso descritto è emblematico di una patologia rimasta per lungo tempo difficilmente curabile e la cui terapia ha registrato negli ultimi anni notevoli progressi con ottime risposte e buone possibilità di sopravvivenza per un tempo prolungato in relazione alla risposta e allo stato di malattia.

Lo scopo del trattamento per l'amiloidosi AL, come del resto per tutte le forme di amiloidosi, è quello di eliminare la proteina amiloidogenica responsabile della formazione delle fibrille, in questo caso il clone plasmacellulare secernente la catena leggera amiloidogenica. Il clone responsabile è generalmente di piccole dimensioni (5-7% di plasmocitosi alla BOM), più modeste rispetto a quelle osservabili in corso di mieloma (plasmocitosi clonale >10%). Questo fatto ha reso da sempre più difficile valutare nell'amiloidosi la risposta alla terapia, almeno fin a quando non è stato possibile dosare la concentrazione delle catene leggere libere (free light chains, FLCs) nel siero dei pazienti. Diversamente dal mieloma, il paziente con amiloidosi AL presenta un danno d'organo spesso multiplo ed eterogeneo che lo rende più fragile e ne complica l'approccio terapeutico.

Gli organi più comunemente colpiti sono il rene (65% dei casi), con una proteinuria spesso in range nefrosico accompagnata talvolta da insufficienza renale, e il cuore (74% dei casi), che presenta una cardiomiopatia infiltrativa con ispessimenti parietali, bassi voltaggi all'ECG e versamento pleurico e pericardico. Seguono il fegato, con un'epatopatia colostatica nel 17% dei casi, l'apparato gastroenterico (8%), l'infiltrazione dei tessuti molli di cui la macroglossia è il segno patognomonico (17% dei casi) con la porpora e le ecchimosi periorbitarie (10%) e infine la neuropatia periferica (14%) e/o autonoma (15%).¹

Di conseguenza il vero target terapeutico non è tanto l'eliminazione del clone plasmacellulare coinvolto, quanto e soprattutto il miglioramento del danno d'organo presente. La riduzione/eliminazione delle catene leggere secrete dal clone coinvolto è lo strumento più efficace per ottenere la regressione del danno d'organo, sia tossico che meccanico,

e facilitare il riassorbimento dei depositi favorendo il ripristino funzionale degli organi interessati.

La prognosi dell'amiloidosi AL

I farmaci e i protocolli terapeutici utilizzati per l'amiloidosi AL sono da sempre stati mutuati dal trattamento del mieloma, ed hanno comportato l'uso di chemioterapici. In particolare, sono stati usati melfalan o cyclofosfamide, associati al prednisone prima e al desametasone oggi², fino all'introduzione una decina di anni fa di una nuova molecola, il bortezomib (inibitore del proteasoma) dalle caratteristiche farmacologiche del tutto innovative. Il bortezomib ha di fatto rivoluzionato il trattamento e la prognosi della malattia³, come illustrato dall'andamento delle curve di sopravvivenza negli ultimi 30 anni, che mostrano un progressivo ed evidente allungamento della mediana con l'avvento dei nuovi regimi terapeutici (figura 1).

Nonostante quanto appena riportato, la mortalità osservata nei primi 6-12 mesi dalla diagnosi (circa il 16%), legata essenzialmente ad un severo coinvolgimento cardiaco, non è sostanzialmente cambiata. La prognosi è infatti significativamente influenzata dalla presenza alla diagnosi del danno cardiaco. Questo può essere misurato sulla base dei due marcatori NT-proBNP e Troponina (I o T), che ci consentono di identificare 3 stadi clinici. I stadio: assenza di coinvolgimento cardiaco (nessuno dei due marcatori è più alto dei limiti di riferimento); II stadio: uno solo dei due marcatori è più alto dei limiti di riferimento; III stadio: entrambi i marcatori superano i limiti di riferimento. Questi due marcatori identificano efficacemente tre diverse popolazioni di pazienti con prognosi nettamente distinte e ribadiscono il ruolo fondamentale del coinvolgimento cardiaco ai fini della sopravvivenza. Il terzo gruppo dei pazienti, quello con maggiore interessamento cardiaco, è stato poi ulteriormente suddiviso in IIIa e IIIb in base ai valori di NT-proBNP < o > 8500 ng/L (figura 2).⁴

La sopravvivenza mediana riportata dal centro di riferimento nazionale di Pavia per 898 pazienti è di circa 4 anni. Di questi pazienti, il 27% muore entro il primo anno dalla diagnosi e il 31% sopravvive 10 anni. Dei pazienti deceduti, il 75% muore per causa cardiaca di cui il 25% per morte improvvisa.

Più recentemente, in aggiunta ai marcatori cardiaci, è stato identificato un altro fattore in grado di influenzare significativamente la prognosi. Questo fattore si basa sulla concentrazione delle FLCs del siero o, più precisamente, sull'esistenza di una differenza di concentrazione >40 mg/L tra la catena leggera amiloidogenica e l'altra catena (dFLC).⁵

Il rene: staging del danno e prognosi renale

Il coinvolgimento renale, pur importante ai fini della qualità della vita, non influenza significativamente la

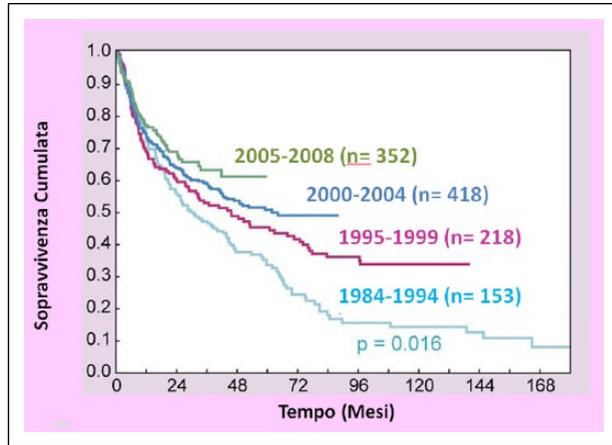


Figura 1. Andamento delle curve di sopravvivenza nell'amiloidosi AL negli ultimi 30 anni.

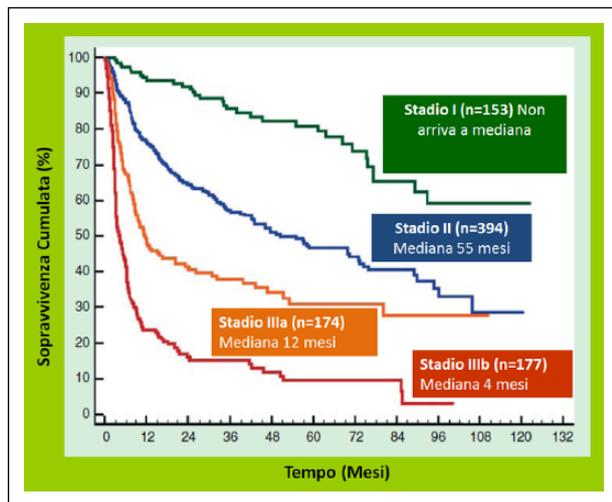


Figura 2. Curve di sopravvivenza di 898 pazienti diagnosticati presso il centro di riferimento di Pavia tra il 2004 e il 2014, e stadiati in base al diverso coinvolgimento cardiaco calcolato sui valori di riferimento di NT-proBNP <332 ng/L e Tpl <0.1 ng/mL. **Stadio I** (n=153) NT-proBNP e Tpl nei limiti; **stadio II** (n=394) NT-proBNP o Tpl al di sopra dei limiti; **stadio IIIa** (n=174) NT-proBNP <8500 ng/L e Tpl >0.1 ng/mL; **stadio IIIb** (n=177) NT-proBNP >8500 ng/L e Tpl >0.1 ng/mL.

sopravvivenza dei pazienti. Solo da pochi anni sono stati validati i criteri di valutazione del danno renale alla diagnosi che consentono di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di progressione verso l'uremia. Questi criteri, basati sull'entità della proteinuria (> oppure <5 g/die) e sul valore della funzione renale (estimated glomerular filtration rate, eGFR < oppure >50 mL/min) alla diagnosi, permettono di stratificare i pazienti in tre stadi, ciascuno con una ben distinta prognosi renale (figura 3).⁶

Il danno renale, indipendentemente dalla sua entità, non correla invece con la sopravvivenza dei pazienti. Questi criteri aiutano il monitoraggio dei pazienti affetti da danno renale, adeguando tempestivamente la terapia sulla scorta della risposta clinica.

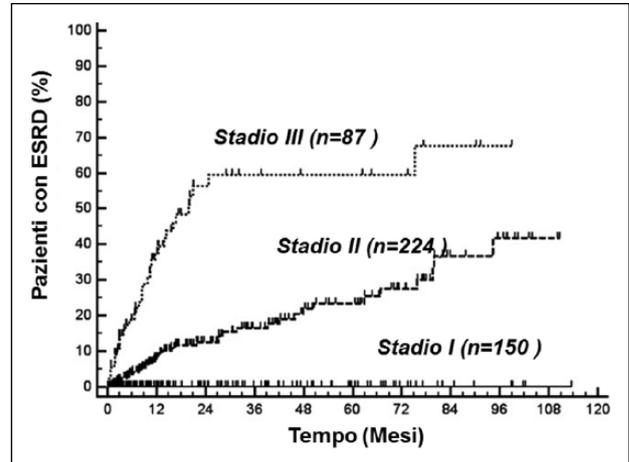


Figura 3. Percentuale dei pazienti che sviluppano insufficienza renale terminale (end stage renal disease, ESRD) secondo i criteri di stadiazione del danno renale alla diagnosi (centro nazionale di riferimento di Pavia):

- Stadio I: proteinuria <5 g/24 h e eGFR >50 mL/min.
- Stadio II: proteinuria >5 g/24 h o eGFR <50 mL/min.
- Stadio III: proteinuria >5 g/24 h e eGFR <50 mL/min.

La terapia in funzione del rischio clinico

In generale, la tossicità e la mortalità correlate alla terapia variano a seconda del tipo e del grado di compromissione degli organi interessati. Per questo motivo, il centro di riferimento nazionale di Pavia ha integrato il sistema di stadiazione basato sul coinvolgimento cardiaco con parametri relativi alla funzione renale, epatica e respiratoria, all'età e ad altri indici che fotografano più in generale la cenestesi del paziente e aiutano a identificare il percorso terapeutico più adatto in funzione del diverso grado di rischio: basso, intermedio, od elevato (tabella 1).⁴

Ai fini dell'efficacia della terapia, la velocità di risposta al trattamento è molto importante; per cui, se ben tollerata e compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente, è da preferire una terapia più aggressiva.

Secondo la stratificazione riportata, i pazienti a basso rischio vengono indirizzati all'autotrapianto di cellule staminali (autologous stem cell transplantation, ASCT) dopo condizionamento con alte dosi di melfalan (200 mg/mq), oppure ad un trattamento combinato di ciclofosfamida, desametasone e bortezomib come terapia di induzione, e infine ASCT associato al melfalan ad alto dosaggio in caso di mancato conseguimento della remissione completa o della risposta d'organo.

E' da sottolineare che i pazienti eligibili per ASCT sono una percentuale molto ridotta (non maggiore del 15-20%) e che ad oggi non è stato possibile documentare con certezza la maggior efficacia del trapianto come terapia di prima linea rispetto alla terapia convenzionale.^{2,4}

Per i pazienti a rischio intermedio, cioè non eligibili al trapianto, l'associazione di melfalan e desametasone (MDex) è considerata oggi la terapia standard soprattutto in

Tabella I. Stratificazione del rischio clinico nei pazienti con amiloidosi AL (le percentuali riportate si riferiscono al centro nazionale di Pavia).⁴

BASSO RISCHIO (14%) Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni	RISCHIO INTERMEDIO (42%)	ALTO RISCHIO (44%) Deve essere soddisfatta una delle seguenti condizioni
Età <65 anni	Tutti i pazienti che non possono essere considerati a rischio basso o alto	
NT-proBNP <5000 ng/L Troponina T o I < ai limiti di riferimento New York Heart Association (NYHA) = I < III Frazione di Eiezione (FE) >45% Pressione arteriosa sistolica in ortostasi >90 mmHg Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) >50% eGFR >50 mL/min Performance status (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) <3	Stadio I-IIIa	NT-proBNP > 8500 ng/L Troponina T o I > ai limiti di riferimento NYHA = I > III; Stadio IIIb Performance status (ECOG) >3, a meno che non sia determinato da un coinvolgimento del sistema nervoso periferico
		
TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO (ASCT)	CHEMIOTERAPIA	CHEMIOTERAPIA

presenza di neuropatia o in pazienti con traslocazione t(11;14). In alternativa, l'associazione di ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (CyBorD) è da preferirsi in caso d'insufficienza renale ed in presenza di "gain 1q21"⁽⁴⁾, con la possibilità di risparmiare le cellule staminali per un eventuale futuro trapianto. Questa associazione si è rivelata molto efficace in termini di risposta ematologica (94% di risposte complessive e addirittura il 71% di risposte complete), di risposta d'organo (fino al 50% nei pazienti con danno renale), e di rapidità.¹ Infine, l'associazione tra bortezomib, melfalan e desametasone (BMDex) è da preferirsi nei casi di catene leggere libere >180 mg/L.

I pazienti ad alto rischio rappresentano uno dei problemi di più difficile soluzione nella gestione clinica dell'amiloidosi AL in quanto si tratta di soggetti che avrebbero bisogno di un trattamento rapido ed efficace ma che sono spesso in condizioni tali da non riuscire a sopportare schemi terapeutici molto aggressivi. Per essi si utilizzano gli stessi schemi terapeutici dei pazienti a rischio intermedio partendo però da dosaggi più bassi, come ad esempio lo schema con bortezomib 1 mg/mq (giorni 1, 4, 8, e 11), melfalan 0.22 mg/kg e desametasone 20 mg per i primi 4 giorni di cicli di 21 giorni.

Tra i vari schemi di terapia proposti, studi retrospettivi hanno dimostrato una maggiore efficacia delle associazioni di alchilanti e bortezomib rispetto a quelle senza bortezomib nel migliorare la velocità della risposta e di conseguenza la

sopravvivenza dei pazienti specie se naïve.¹ Questi studi hanno comunque confermato la stretta correlazione tra la sopravvivenza e lo stadio di compromissione della funzione cardiaca. Attualmente nessun trattamento è stato in grado di migliorare la prognosi dei pazienti con un danno cardiaco molto avanzato alla diagnosi (stadio IIIb).

Valutazione della risposta alla terapia

La risposta terapeutica va valutata sia in termini di risposta ematologica che in termini di risposta degli organi interessati. Nel caso dell'amiloidosi, poiché si tratta di una malattia rara, è stato sempre difficile poter valutare l'efficacia delle terapie con studi prospettici ben organizzati, per cui i dati di cui disponiamo sono il risultato di studi retrospettivi difficili da analizzare e confrontare per l'estrema eterogeneità del quadro clinico. Basandosi sull'esito dei trattamenti in diversi lavori clinici osservazionali, una consensus internazionale ha individuato e validato i criteri per stabilire la risposta ematologica e quella d'organo. Tali criteri permettono, nella clinica, di identificare tempestivamente i pazienti cosiddetti refrattari e quelli in recidiva.

La risposta alla terapia va valutata almeno dopo ogni due cicli di trattamento, ed i pazienti che non rispondono alla terapia devono essere indirizzati ad un trattamento di seconda linea potenzialmente più efficace.

Risposta ematologica

La risposta ematologica è la premessa indispensabile perché si possa sperare di ottenere una risposta degli organi interessati. Possiamo parlare di remissione ematologica completa (complete remission, CR) quando sono soddisfatti entrambi i seguenti criteri: 1) assenza di componente monoclonale sia sierica che urinaria; 2) ripristino di un normale rapporto delle catene leggere libere circolanti (k/λ). Altrettanto valida ai fini dell'attesa risposta d'organo è la risposta ematologica molto buona (very good partial remission, VGPR) che consiste, pur nella persistenza di una CM sierica e/o urinaria, in una dFLC <40 mg/L tra la concentrazione delle FLC amiloidogeniche e quelle non amiloidogeniche. Si parla di remissione parziale (partial remission, PR) nei casi di riduzione delle FLC amiloidogeniche >50% (se la concentrazione iniziale è >100 mg/dL).

In caso di CR la ricomparsa della componente monoclonale alla immunofissazione sierica/urinaria e di un rapporto k/λ alterato sono sufficienti per parlare di recidiva di malattia.

Purtroppo circa il 20% dei pazienti non ha una malattia misurabile (dFLC <50 mg/L) il che rende molto problematica la valutazione della loro risposta alla terapia ed il conseguente follow-up clinico.

Risposta d'organo

La risposta d'organo rappresenta l'obiettivo della terapia. Si parla di risposta cardiaca se si è avuta una riduzione dell'NT-proBNP >30% e/o >300 ng/L (se il valore iniziale era >650 ng/L) o se si è ottenuta una riduzione di almeno 2 classi NYHA (New York Heart Association) dello scompenso (se classe iniziale III o IV).

I seguenti fattori suggeriscono una progressione del danno cardiaco: l'aumento >2 mm dello spessore medio della parete del ventricolo sinistro, e/o l'aumento di una classe NYHA associato alla riduzione >10% della frazione di eiezione (FE), e/o l'aumento >30% e/o di 300 ng/L dell'NTproBNP.

Per quanto riguarda la risposta renale, Palladini e colleghi⁶ hanno recentemente identificato i valori soglia di riduzione della proteinuria ($\geq 30\%$ o < 0.5 g/24 h in assenza di progressione) e di riduzione del GFR ($\geq 25\%$) per poter parlare rispettivamente di risposta alla terapia o di progressione di malattia⁶. Questi criteri sono risultati capaci di riconoscere i pazienti "responsivi" dopo 6 mesi dall'inizio della terapia e, in taluni casi, già dopo 3 mesi. Anche nella nostra esperienza la maggior parte delle risposte renali si sono registrate nei primi 6 mesi, pur osservandosi talora risposte più tardive (12 mesi). Infine, anche noi abbiamo potuto confermare come i nuovi criteri di risposta renale e di progressione, unitamente alla presenza o meno di una risposta ematologica (valore soglia di riduzione del dFLC <40 mg/L), si siano rivelati capaci di distinguere significativamente i pazienti che progrediscono verso la dialisi.

Del resto, il raggiungimento di una CR o VGPR è condizione indispensabile per aspettarsi una buona risposta d'organo e quindi una buona prognosi renale.⁶

Una riduzione >2 cm delle dimensioni del fegato alla TC o all'ecografia o una riduzione >50% della fosfatasi alcalina rappresentano buoni indici di efficacia della terapia a livello epatico. Diversamente, l'aumento del 50% della fosfatasi alcalina è da considerare un indice di progressione del danno epatico.

Non esistono ancora criteri per valutare l'efficacia dei trattamenti sul sistema nervoso periferico ed autonomo.

In caso di mancata risposta o recidiva vengono proposti schemi di terapia alternativi (tabella 2):

ASCT; BDex, bortezomib+ desametasone; BMDex, bortezomib+melfalan+desametasone; CyBorD, ciclofosfamide+ bortezomib+desametasone; MDex, melfalan+desametasone; TDex, thalidomide+desametasone; CTD, ciclofosfamide+thalidomide+desametasone.

Il bortezomib e gli inibitori del proteasoma

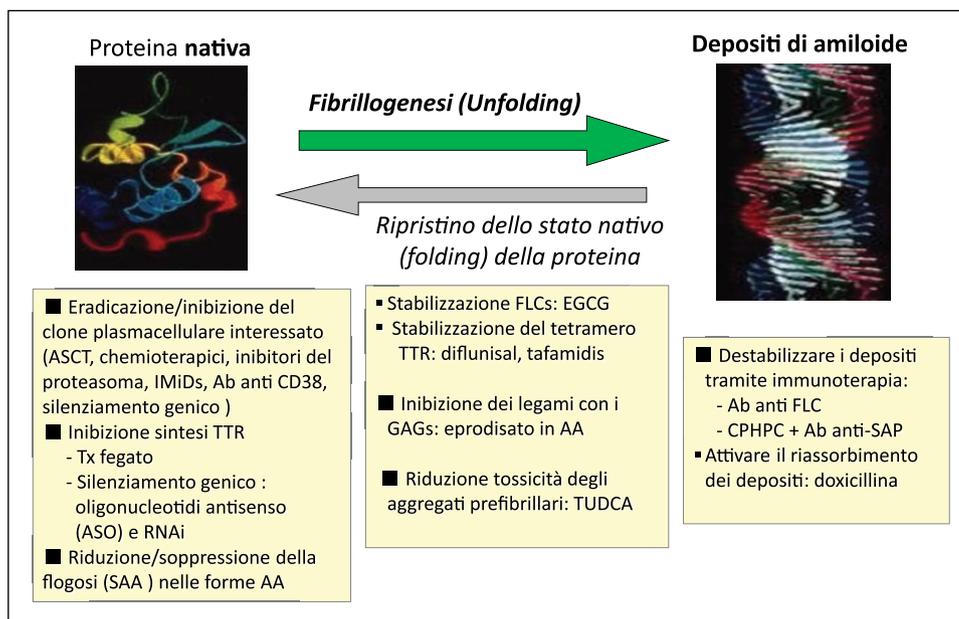
Gli inibitori del proteasoma, di cui il bortezomib è stato il precursore, mostrano una notevole efficacia e rapidità di azione probabilmente legata alla maggiore sensibilità di questi pazienti a causa della forte attività secretoria del clone plasmacellulare coinvolto. Questo determina un conseguente accumulo intracellulare di grandi quantitativi di catene leggere malconformate ("misfolded") che, in assenza di un adeguata attività catabolica legata al proteasoma, attivano i processi di apoptosi e la conseguente morte cellulare.⁷ Oggi, altre due nuove molecole della stessa categoria sono disponibili per il mieloma: il carlfitomib e l'ixazomib, quest'ultima somministrata oralmente e il cui uso per l'amiloidosi è tuttora in corso di sperimentazione. L'uso del bortezomib è previsto oggi in prima linea in associazione agli alchilanti e allo steroide.

I farmaci immunomodulatori (IMiDs)

I farmaci che appartengono alla categoria degli IMiDs sono la thalidomide, la lenalidomide e la pomalidomide, e hanno trovato un loro spazio nella terapia dell'amiloidosi AL come terapia di salvataggio ("rescue therapy") da utilizzare

Tabella 2. Principali opzioni terapeutiche impiegate in prima e seconda linea in corso di amiloidosi AL.

Terapia di prima linea	Terapia suggerita per la seconda linea
ASCT	BDex, TDex
CyBorD + ASCT	LDex
BMDex	LDex
MDex	CyBorD
CyBorD	ASCT (se eleggibili), MDex, CTDex (per risparmiare le cellule staminali)

Tabella 3. Strategie terapeutiche nell'amiloidosi.

Le strategie terapeutiche nell'amiloidosi distinte nei tre principali bersagli del processo morboso: inibizione/soppressione della proteina amiloidogena, fibrillogenesi, e riassorbimento dei depositi. RNAi, RNA interferenza; GAGs, glicosaminoglicani; AA, Amiloidosi AA; TUDCA, acido Tauroursodesossicosolico.

nel caso di pazienti refrattari al primo livello di terapia o che hanno sperimentato una recidiva ma non possono nuovamente eseguire una terapia di I livello. Gli IMiDs permettono di superare le resistenze agli agenti alchilanti ed al bortezomib garantendo, a seconda delle casistiche, una risposta ematologica complessiva tra il 40 ed il 60%. La thalidomide è da escludere in caso di presenza di neuropatia periferica mentre la lenalidomide è sconsigliata o da usare con precauzione in presenza di un danno renale.⁴

I trattamenti alternativi

Nei pazienti resistenti alla terapia di I livello o con recidiva è stata di recente impiegata la bendamustina, un vecchio alchilante che ha mostrato una buona risposta ematologica soprattutto per le forme con IgM. Un altro farmaco molto promettente entrato di recente nell'uso clinico è il daratumumab, anticorpo monoclonale anti plasmacellule (anti-CD38) che ha dato risultati clinici molto interessanti.

Attualmente si sta valutando la possibilità di silenziare selettivamente i geni preposti alla sintesi della regione costante delle catene leggere patologiche mediante piccole molecole che interferiscono con l'RNA (small interfering RNAs). Infine, si stanno valutando approcci innovativi tesi a stabilizzare le catene leggere amiloidogeniche⁴, analogamente a quanto già sperimentato per le forme da transtiretina (TTR).⁴

Terapia di supporto

La terapia di supporto è valida per tutti i tipi di amiloidosi ed è volta ad aiutare gli organi colpiti sostenendone la

funzionalità in attesa che si dimostri efficace la terapia specifica. La terapia di supporto contrasta inoltre gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati, favorendo il proseguimento della terapia stessa.

Fondamentale è l'uso degli analgesici, come il gabapentin ed il pregabalin nel dolore neuropatico. Altrettanto importante in corso di scompenso cardiaco o nella sindrome nefrosica, con o senza insufficienza renale, è l'uso dei diuretici assieme alla restrizione del sodio dietetico avendo cura di evitare una eccessiva ipovolemia. L'impianto di pacemaker in caso di sincopi recidivanti, l'uso di calze elastiche per migliorare il ritorno venoso, l'impiego della midodrina in caso di ipotensione e dell'octreotide per controllare la diarrea, rappresentano supporti altrettanto importanti a seconda degli organi interessati.

Da non trascurare nei soggetti giovani è la possibilità di un trapianto d'organo, specie in quelli che mostrano una CR dopo chemioterapia ma mostrano una persistente disfunzione d'organo.

Il trapianto cardiaco in soggetti giovani con esclusiva e severa localizzazione cardiaca va fatto seguire da un trapianto di cellule staminali o da un efficace trattamento chemioterapico volto ad ottenere, se possibile, una persistente e completa remissione ematologica.

Il futuro della terapia, ovvero cosa bolle in pentola...

Ad oggi la terapia ha avuto come principale se non unico bersaglio quello di inibire la produzione delle FLCs amiloidogeniche e dunque il clone plasmacellulare che le

produce senza interferire con il processo della fibrillogenesi o il riassorbimento dei depositi, bersagli altrettanto importanti della malattia (tabella 3).

Nuovi e vecchi bersagli della terapia potrebbero integrarsi in un prossimo futuro nell'ambito di una multiterapia rivolta contemporaneamente verso momenti diversi del processo patologico (tabella 3).

Nel 1995 Merlini e colleghi dimostrarono che l'antraciclina 4'-iodio-4'-deossi-doxorubicina inibiva l'amiloidogenesi *in vitro* e favoriva il riassorbimento dei depositi di amiloide in pazienti con amiloidosi AL.⁴ Un farmaco con struttura molecolare molto simile alla 4'-iodio-4'-deossi-doxorubicina, la doxiciclina (una tetraciclina), si è dimostrato efficace sia nel favorire il riassorbimento dei depositi di amiloide da TTR sia nella protezione dall'azione tossica delle catene leggere.⁴

Questo farmaco, se associato ai comuni chemioterapici, si è dimostrato utile nel migliorare la sopravvivenza di pazienti con AL e cardiopatia di II/III stadio per cui è stato di recente prospettato il suo impiego in associazione con l'acido biliare taurodesossicolico (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) che ne potenzia l'azione riducendo la tossicità degli aggregati prefibrillari.⁴

L'osservazione che in un paziente affetto da amiloidosi AL la sintomatologia cardiaca fosse migliorata dopo l'assunzione di forti quantitativi di tè verde, ha fatto ipotizzare che i polifenoli, di cui è ricco quel tè, potessero avere un effetto di inibizione sulla fibrillogenesi. Da tale osservazione e da alcuni casi clinici studiati retrospettivamente si è indagato l'effetto dell'epigallocatechingallato (epigallocatechin gallate, EGCG) sulla fibrillogenesi, con due trials tuttora in corso.⁴

Alcuni autori stanno verificando la possibilità di favorire il riassorbimento dell'amiloide rimuovendo la siero amiloide P (SAP) dai depositi tramite un anticorpo monoclonale specifico che ne favorisce la digestione e il riassorbimento attraverso l'attivazione macrofagica complemento-indotta, in combinazione con la somministrazione di una molecola chelante specifica (CPHPC) che ne favorisce la clearance epatica riducendone drasticamente la concentrazione plasmatica⁸. In alternativa, è stato sperimentato l'uso di anticorpi monoclonali rivolti verso epitopi delle catene leggere monoclonali che nei ratti hanno determinato la risoluzione di amiloidomi oppure di anticorpi monoclonali verso un epitopo criptico posto sulle fibrille di amiloide, che ne favorirebbero la digestione e il riassorbimento attraverso l'attivazione macrofagica complemento-indotta.⁴

Conclusioni

L'efficacia del trattamento dell'amiloidosi è molto migliorata negli ultimi anni grazie ad una diagnosi più precoce e precisa. La migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della malattia ha permesso di disporre di

nuovi farmaci attivi nelle diverse fasi del processo morboso con la futura possibilità di combinare questi trattamenti e di adattarli sempre meglio alle necessità e caratteristiche dei singoli pazienti.

Sono ancora insoddisfacenti i risultati per quei pazienti affetti sin dall'esordio da forme più avanzate di cardiopatia, che mostrano tuttora una mortalità precoce estremamente elevata.

Non sappiamo quanto tempo occorrerà per riuscire a dare anche a questi pazienti una terapia efficace, sappiamo però che una diagnosi precoce è fondamentale per un miglior risultato terapeutico e questa può venire solo dalla sensibilità e dalla capacità di riconoscere precocemente i segni di una malattia che poi così rara non è.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano i Prof Giampaolo Merlini e Giovanni Palladini del Centro di Riferimento nazionale per lo studio e la cura delle Amiloidosi di Pavia per aver gentilmente consentito l'uso dei dati relativi alle Fig. 1, 2 e 3.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Merlini G CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4343-4345.
2. Cohen A.D and Comenzo R L Systemic Light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology* 2010; 287-294.
3. Kastiritis E, Anagnostopoulos A, Rousso M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Hematologica* 2007; 92: 1351-1358.
4. Palladini G and Merlini G What is new in the diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016; 128: 159-167.
5. Kumar S, Dispenzieri ALacy M.Q, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac bio and serum free light chains measurements markers. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 989-995.
6. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124: 2325-2332.
7. Sitia R, Palladini G and Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007; 92(10): 1302-1307.
8. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1106-1114.