

LE AMILOIDOSI

Dai meccanismi molecolari alle nuove terapie

1. Che cosa sono le amiloidosi?

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie rare accomunate dalla presenza del deposito, in vari organi e tessuti del corpo, di aggregati proteici con una struttura secondaria particolare, a foglietti beta, chiamata fibrilla amiloide. Un foglietto beta è una struttura proteica in cui segmenti di catene di amminoacidi si allineano fianco a fianco come un foglio di carta piegheggiato, stabilizzati da legami chimici che li rendono rigidi e resistenti. Nelle fibrille di amiloide, questi foglietti si impilano uno sull'altro in un arrangiamento compatto, formando fibre insolubili che si accumulano nei tessuti.

Il termine "amiloidosi" ha una storia curiosa, il medico Rudolf Virchow, nel XIX secolo, notò che i depositi che trovava nei tessuti malati si coloravano con le stesse tinture usate per l'amido, amyllum in latino, delle piante — da qui il nome, rimasto in uso ancora oggi nonostante si sia poi scoperto che quei depositi sono in realtà formati da proteine.

Nel 1959, grazie al microscopio elettronico, i ricercatori Cohen e Calkins riuscirono a vedere per la prima volta la vera struttura dei depositi: non zuccheri, non grassi, ma

filamenti proteici non ramificati, ordinati in modo quasi cristallino. Poco dopo, nel 1971, fu dimostrato che le proteine responsabili potevano essere frammenti di anticorpi prodotti da cellule del sistema immunitario, le plasmacellule.

Oggi sappiamo che le proteine amiloidogene — cioè capaci di formare queste fibrille — sono 43. Ciascuna dà origine a un tipo specifico di amiloidosi, con caratteristiche cliniche, organi colpiti e prospettive terapeutiche diverse. La comprensione di queste malattie ha compiuto negli ultimi vent'anni un balzo straordinario, culminato nell'approvazione dei primi farmaci specifici, che hanno trasformato la prognosi di molti pazienti.

Come si forma una fibrilla amiloide?

Ogni proteina del nostro corpo assume una forma tridimensionale precisa per svolgere la sua funzione. In alcune condizioni — difetto genetico, invecchiamento, eccesso di produzione — certe proteine si "ripiegano" in modo errato, esponendo regioni appiccicose che si aggregano tra loro. Questi aggregati crescono progressivamente, formando fibrille lunghe e rigide che si accumulano negli spazi tra le cellule, interferendo con il funzionamento degli organi colpiti.

2. Amiloidosi cerebrali e sistemiche: due mondi distinti

Le amiloidosi si dividono principalmente in due grandi categorie, a seconda che i depositi amiloidi si accumulino prevalentemente nel cervello (amiloidosi cerebrali) oppure in altri organi come cuore, reni, fegato e nervi (amiloidosi sistemiche). Questa distinzione è fondamentale, perché le due forme hanno cause diverse, si manifestano in modo diverso e richiedono approcci terapeutici completamente distinti.

Le amiloidosi cerebrali

La più nota tra le amiloidosi cerebrali è la malattia di Alzheimer. In questa condizione, una proteina chiamata beta-amiloide si accumula progressivamente nel cervello, formando le cosiddette "placche senili" visibili al microscopio nel tessuto cerebrale. Questi depositi, insieme ad altri fenomeni degenerativi, distruggono lentamente le connessioni tra i neuroni, portando alla perdita progressiva della memoria e delle funzioni cognitive.

Un'altra forma cerebrale rilevante è l'angiopatia amiloide cerebrale (CAA), in cui i depositi di beta-amiloide si formano nelle pareti dei vasi sanguigni del cervello, aumentando il rischio di emorragie cerebrali. Esistono anche forme ereditarie di amiloidosi cerebrale, come quella legata alla proteina prionica (malattia di Creutzfeldt-Jakob) o alcune varianti familiari dell'Alzheimer.

Le amiloidosi cerebrali colpiscono esclusivamente il sistema nervoso centrale e, allo stato attuale, non dispongono ancora di terapie pienamente efficaci, sebbene la ricerca stia compiendo progressi importanti con i nuovi anticorpi monoclonali anti-amiloide.

Le amiloidosi sistemiche

Nelle amiloidosi sistemiche, i depositi amiloidi si formano al di fuori del cervello, in organi vitali come il cuore, i reni, il fegato, il sistema nervoso periferico (i nervi che collegano il cervello al resto del corpo), il tratto gastrointestinale e i tessuti molli. A differenza di quelle cerebrali, le amiloidosi sistemiche sono oggi al centro di una vera rivoluzione terapeutica, con farmaci approvati negli ultimi anni che hanno cambiato radicalmente la storia naturale di queste malattie.

Le principali forme sistemiche sono l'amiloidosi da catene leggere (AL), legata a un tumore delle cellule del midollo osseo, e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), causata da una proteina prodotta dal fegato. Esistono anche forme più rare, come l'amiloidosi AA (secondaria a malattie infiammatorie croniche) o quelle da altre proteine. Ci concentreremo sulle due forme più rilevanti dal punto di vista clinico e terapeutico.

3. Amiloidosi da transtiretina (ATTR)

Che cos'è la transtiretina?

La transtiretina (TTR) è una proteina prodotta principalmente dal fegato e, in misura minore, dalla retina dell'occhio e dal plesso corioideo del cervello. Il suo compito principale è trasportare nel sangue l'ormone tiroideo (tiroxina) e la vitamina A. Nella sua forma normale, la TTR circola nel sangue come un tetramero, cioè un complesso formato da quattro molecole identiche tenute insieme da legami non covalenti.

In alcune condizioni, questo tetramero può "disassemblarsi": le quattro molecole si separano, si ripiegano in modo anomalo e iniziano ad aggregarsi tra loro, formando le fibrille amiloidi. Questo processo può avvenire sia per cause genetiche (mutazioni nel gene della TTR) sia come fenomeno legato all'invecchiamento.

Le due forme di ATTR

Forma ereditaria (ATTRv — variant): È causata da una mutazione nel gene che produce la transtiretina. Esistono più di 130 mutazioni diverse, ciascuna associata a manifestazioni cliniche particolari. La più diffusa nel mondo è la mutazione che causa la sostituzione

dell'aminoacido valina con una metionina nella posizione 30 della proteina matura (Val30Met), prevalente in Portogallo, Brasile, Svezia e Giappone. Nella popolazione afro-americana, la mutazione più comune, presente nel 3-4% degli individui, causa la sostituzione dell'aminoacido valina con la isoleucina in posizione 122 (Val122Ile) e causa prevalentemente cardiopatia. L'amiloidosi ATTRv si manifesta di solito tra i 30 e i 70 anni, a seconda del tipo di mutazione, e colpisce principalmente il sistema nervoso periferico (neuropatia) e/o il cuore.

Forma acquisita (ATTRwt — wild type): È la forma non ereditaria, un tempo chiamata "amiloidosi senile". Con l'avanzare dell'età, la capacità delle cellule di produrre, controllare e smaltire correttamente le proteine, così da mantenerle in equilibrio e funzionanti (omeostasi proteica) tende a deteriorarsi favorendo la dissociazione del tetramero della transtiretina, la formazione di fibrille, e l'accumulo di depositi di amiloide, soprattutto nel cuore. La TTR normale (senza mutazioni) diventa meno stabile e tende a formare depositi. Colpisce prevalentemente gli uomini sopra i 65 anni. Si stima che sia molto più frequente di quanto si pensasse: studi autopsici suggeriscono che possa essere presente in una percentuale significativa degli anziani con scompenso cardiaco, spesso senza essere stata diagnosticata. Rappresenta ora la forma più comune di amiloidosi cardiaca.

Come si manifesta l'ATTR?

Nella forma con interessamento cardiaco predominante, i depositi irrigidiscono progressivamente il muscolo cardiaco, rendendolo meno capace di rilasciarsi e riempirsi di sangue tra un battito e l'altro: si parla di cardiomiopatia infiltrativa restrittiva. I sintomi includono affanno (dispnea) sotto sforzo e poi anche a riposo, gonfiore alle caviglie, affaticamento e, nelle fasi avanzate, aritmie anche gravi. Spesso si accompagna a

intorpidimento e formicolio alle mani (sindrome del tunnel carpale bilaterale), che può precedere la diagnosi di anni.

Nella forma con interessamento prevalentemente neurologico (neuropatia amiloide familiare), i depositi danneggiano i nervi periferici, causando formicolii, dolori urenti, perdita di sensibilità inizialmente ai piedi e poi risalendo lungo le gambe. Frequenti anche disturbi del sistema nervoso autonomo: ipotensione ortostatica (abbassamento della pressione alzandosi in piedi), disfunzioni intestinali, problemi sessuali.

Diagnosi e trattamento dell'ATTR

La diagnosi di amiloidosi cardiaca da TTR è oggi facilitata dalla scintigrafia ossea con tecnezio (^{99m}Tc -DPD o ^{99m}Tc -PYP), un esame di medicina nucleare che permette di identificare i depositi nel cuore in modo non invasivo. Una volta esclusa la presenza nel sangue e nelle urine di una proteina monoclonale, la diagnosi può essere fatta in modo non invasivo con la sola scintigrafia. Se è presente una proteina monoclonale, la diagnosi richiede una biopsia con tipizzazione dei depositi.

Sul fronte terapeutico, la rivoluzione è arrivata negli anni recenti con l'approvazione di farmaci appartenenti a due categorie principali. I cosiddetti stabilizzatori del tetramero (tafamidis, acoramidis) "tengono insieme" le quattro subunità della TTR, impedendone la disassociazione e quindi la formazione di fibrille. Il tafamidis è stato il primo farmaco approvato specificamente per la cardiomiopatia da ATTR, con studi clinici che hanno dimostrato una riduzione significativa della mortalità e dei ricoveri per scompenso cardiaco. Anche acoramidis è approvato per la amiloidosi cardiaca da transtiretina.

Una seconda categoria è quella dei silenziatori genici: farmaci come patisiran e vutrisiran (RNA interferenti) e inotersen e eplontersen (oligonucleotidi antisenso) riducono la produzione di TTR direttamente nel fegato, agendo a livello del messaggero genetico prima ancora che la proteina venga sintetizzata. Questi farmaci sono approvati per la neuropatia ereditaria, mentre per la cardiomiopatia da ATTR e' disponibile il vutrisiran.

La ricerca è in rapida evoluzione, con lo sviluppo di terapie gene-editing (CRISPR) che puntano a correggere permanentemente il difetto genetico con una singola somministrazione. Sono inoltre in avanzato sviluppo anticorpi monoclonali anti fibrille che mirano a ridurre i depositi di amiloide (amyloid depleters) migliorando la funzione degli organi infiltrati, soprattutto il cuore.

4. Amiloidosi da catene leggere (AL)

Origine della malattia

Le catene leggere sono componenti degli anticorpi (immunoglobuline), le proteine che il sistema immunitario produce per difendersi da infezioni e agenti estranei. Ogni anticorpo è composto da due "catene pesanti" e due "catene leggere". In condizioni normali, queste catene vengono prodotte in quantità bilanciate dalle plasmacellule, cellule specializzate nella produzione di anticorpi.

Nell'amiloidosi AL, un clone anomalo di plasmacellule — cioè un gruppo di cellule con lo stesso difetto genetico, figlie di un'unica cellula mutata — produce in eccesso un tipo di catena leggera (di tipo kappa o lambda) che ha la caratteristica di essere amiloidogenica, cioè di piegarsi in modo scorretto e di formare fibrille. Queste catene leggere difettose sono

escrete nel midollo osseo, entrano nel circolo sanguigno e raggiungono gli organi bersaglio, dove esercitano un effetto tossico sulle cellule, e si depositano sotto forma di amiloide.

Il clone che produce le catene leggere amiloidi e' solitamente piccolo e prolifera lentamente, e raramente causa sintomi dovuti alla sua proliferazione, come nel caso del mieloma multiplo dove l'espansione del clone causa anemia, dolori causati dalle lesioni ossee e infezioni dovute alla immunosoppressione e riduzione dei globuli bianchi. Tuttavia, questo [piccolo clone e' molto pericoloso](#) perche' produce una catena leggera molto tossica che forma depositi di amiloide in organi vitali, come cuore, reni, fegato e apparato gastroenterico, sistema nervoso, causando il rapido deterioramento della loro funzione.

Come si manifesta l'amiloidosi AL?

L'amiloidosi AL è la forma sistemica più grave e a più rapida evoluzione. Può colpire quasi tutti gli organi, ma i principali bersagli sono il cuore, i reni, il fegato, il sistema nervoso periferico e il tratto gastro-enterico. La distribuzione degli organi colpiti varia da paziente a paziente in base alle caratteristiche della catena leggera prodotta.

Cuore: L'interessamento cardiaco, presente in circa il 70-80% dei casi, è il principale determinante della prognosi. Si manifesta con scompenso cardiaco, dispnea progressiva, edemi, aritmie e, nelle forme più avanzate, sincopi. La cardiopatia da AL è particolarmente insidiosa perché le catene leggere hanno anche una diretta tossicità sulle cellule del muscolo cardiaco, oltre al danno meccanico da deposito.

Reni: L'interessamento renale si manifesta tipicamente con proteinuria massiva (perdita di grandi quantità di proteine nelle urine), che causa la sindrome nefrosica: edemi marcati, soprattutto alle gambe e intorno agli occhi, con rischio di progressione verso l'insufficienza renale.

Fegato e tratto gastro-intestinale: Il deposito nel fegato causa epatomegalia (ingrandimento epatico), con alterazione delle prove di funzionalità epatica. Nel tratto gastrointestinale si può avere malassorbimento, diarrea, stipsi alternata, nausea e calo ponderale importante.

Segni caratteristici: Alcune manifestazioni sono quasi "patognomoniche" dell'amiloidosi AL, cioè estremamente suggestive di questa diagnosi: la macroglossia (ingrossamento della lingua, spesso con le impronte dei denti sui lati), e le ecchimosi perioculari spontanee ("occhi a panda"). Tuttavia, queste manifestazioni caratteristiche sono presenti in una percentuale limitata dei pazienti, 10-15%, e compaiono nelle fasi avanzate della malattia.

Diagnosi dell'amiloidosi AL

La diagnosi di amiloidosi AL richiede due passaggi fondamentali: la conferma istologica (biopsia di un organo o del grasso periombelicale, con colorazione al rosso Congo e visione al microscopio a luce polarizzata, che mostra la caratteristica birifrangenza delle fibrille) e la tipizzazione della proteina amiloide (spettrometria di massa o immunoistochimica) per identificare le catene leggere come proteina causale.

Parallelamente, la valutazione del midollo osseo è indispensabile per quantificare il clone di plasmacellule responsabile. Biomarcatori come le catene leggere libere nel siero, le

troponine e il peptide natriuretico (NT-proBNP) sono utilizzati per valutare la gravità della malattia e stratificare il rischio del paziente.

Trattamento dell'amiloidosi AL

La strategia terapeutica nell'amiloidosi AL è radicalmente diversa dall'ATTR: l'obiettivo primario è eliminare o ridurre drasticamente il clone di plasmacellule responsabile della produzione delle catene leggere tossiche. Se le plasmacellule anomale vengono messe a tacere, cessa la produzione delle catene leggere tossiche con un rapido miglioramento della funzione degli organi bersaglio e l'organismo può, almeno parzialmente, riassorbirne i depositi.

I regimi chemioterapici moderni per l'amiloidosi AL si basano sulla combinazione di farmaci come il daratumumab (un anticorpo monoclonale che riconosce e distrugge le plasmacellule anomale), il bortezomib (un inibitore del proteasoma), la ciclofosfamide e il desametasone. Studi recenti, tra cui il fondamentale [trial ANDROMEDA](#), hanno dimostrato che l'aggiunta del daratumumab al regime standard triplica la percentuale di risposte ematologiche profonde, con un impatto significativo sulla sopravvivenza.

Nei pazienti più giovani e con condizioni cardiache adeguate, il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (simile a quello usato nel mieloma) può portare a remissioni ematologiche profonde e durature. Tuttavia, la selezione dei candidati è rigorosa: la cardiopatia amiloide avanzata è spesso una controindicazione al trapianto per l'alto rischio procedurale.

Una frontiera emergente è quella dei farmaci che agiscono direttamente sulle fibrille già depositate, cercando di "scioglierle". Anticorpi come il CAEL-101 sono in fase di sperimentazione avanzata e potrebbero, in futuro, affiancare la chemioterapia per accelerare la clearance dei depositi già presenti negli organi e il recupero della loro funzione.

5. Il futuro delle amiloidosi: una storia in rapida evoluzione

Le amiloidosi, per lungo tempo considerate malattie orfane senza speranza terapeutica, sono oggi al centro di una delle aree più dinamiche della medicina interna. La comprensione dei meccanismi molecolari alla base della formazione delle fibrille ha aperto la strada a interventi farmacologici mirati e innovativi, trasformando la prognosi di molti pazienti.

La chiave di questa trasformazione è stata l'individuazione di bersagli molecolari precisi: nel caso dell'ATTR, la stabilizzazione del tetramero o la riduzione della produzione epatica di TTR; nel caso dell'AL, l'eliminazione del clone plasmacellulare responsabile. Questo approccio ha reso possibile sviluppare farmaci estremamente specifici, con meccanismi d'azione del tutto nuovi rispetto alla chemioterapia tradizionale.

Guardando al futuro, le prospettive più entusiasmanti riguardano le terapie genica e di editing genomico. Per l'ATTRv ereditaria, farmaci basati su CRISPR-Cas9 o su nucleasi simili hanno già mostrato, nei primi studi clinici nell'uomo, la capacità di ridurre i livelli di TTR di oltre il 90% con una singola somministrazione — un risultato che potrebbe tradursi in una "guarigione" funzionale permanente dalla malattia.

La diagnosi precoce rimane la sfida principale: le amiloidosi sistemiche vengono ancora spesso diagnosticate tardivamente, quando il danno d'organo è già avanzato. Lo sviluppo di biomarcatori sierici e di tecniche di imaging sempre più sensibili sta migliorando il riconoscimento precoce, e la crescente consapevolezza dei medici di base e degli specialisti sta riducendo i ritardi diagnostici, che in passato potevano superare anche cinque anni dalla comparsa dei primi sintomi.

Un ultimo aspetto fondamentale è la necessità di centri di riferimento specializzati come il Centro per lo studio e la cura delle amiloidosi del Policlinico San Matteo a Pavia. La complessità diagnostica e terapeutica di queste malattie richiede team multidisciplinari (cardiologi, ematologi, neurologi, nefrologi, epatologi) e il coordinamento tra specialisti di diverse discipline. In Italia e in Europa esistono reti dedicate che permettono ai pazienti di accedere alle terapie più avanzate e ai trial clinici, offrendo opportunità terapeutiche che solo pochi anni fa sarebbero state impensabili.

6. Le amiloidosi sistemiche rare

Oltre all'amiloidosi AL e all'ATTR, esistono forme sistemiche più rare, causate da proteine diverse. Sebbene meno frequenti, queste condizioni non vanno trascurate: alcune colpiscono prevalentemente i reni, altre il cuore, fegato o i nervi, e per alcune di esse sono disponibili o in sviluppo trattamenti specifici. In molti casi si tratta di malattie ereditarie, e la diagnosi corretta è fondamentale sia per il paziente sia per i suoi familiari.

Amiloidosi AA (da proteina amiloide A sierica)

L'amiloidosi AA non è ereditaria, ma si sviluppa come complicanza di malattie infiammatorie croniche di lunga durata. La proteina responsabile è la SAA (Serum Amyloid A), prodotta dal fegato in risposta all'infiammazione. Quando l'infiammazione persiste per anni, la SAA può accumularsi sotto forma di fibrille amiloidi, soprattutto nei reni, nel fegato e nella milza. Le condizioni che più frequentemente la scatenano includono l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa), le vasculiti, le bronchiectasie infette croniche, la tubercolosi e le febbri periodiche ereditarie come la febbre mediterranea familiare (FMF). Il sintomo d'esordio più comune è la proteinuria, che evolve verso la sindrome nefrosica e poi l'insufficienza renale. La terapia si basa sul controllo della malattia infiammatoria di base: nella FMF, la colchicina ha dimostrato di prevenire efficacemente lo sviluppo di amiloidosi AA. Nei pazienti resistenti alla colchicina, il trattamento con inibitori della interleukina 1 beta risulta efficace.

Amiloidosi da apolipoproteina A (ApoAI e ApoAII)

Le apolipoproteine sono proteine associate ai lipidi nel sangue. Alcune mutazioni nei geni dell'apolipoproteina AI (ApoAI) o AII (ApoAII) le rendono amiloidogeniche, causando malattie autosomiche dominanti: basta ereditare una sola copia mutata del gene per sviluppare la malattia. L'amiloidosi da ApoAI può colpire organi diversi a seconda della mutazione: i reni (la manifestazione più comune, con progressione verso l'insufficienza renale), il fegato, il cuore, i nervi periferici e la laringe. L'amiloidosi da ApoAII, più rara, è quasi esclusivamente renale. Non esistono terapie farmacologiche approvate; il trapianto combinato fegato-rene viene considerato nei casi gravi, poiché il trapianto isolato del rene non impedisce la riformazione dei depositi (il fegato nativo continua a produrre la proteina mutata).

Amiloidosi da fibrinogeno A α (AFib)

Il fibrinogeno è una proteina della coagulazione prodotta dal fegato. Alcune mutazioni nella catena A α del fibrinogeno (la più comune è la Glu526Val) danno luogo a una forma di amiloidosi ereditaria con coinvolgimento quasi esclusivamente renale: è la causa più frequente di amiloidosi renale ereditaria non-AL nei paesi occidentali, seppur rara in assoluto. La presentazione clinica è quella della proteinuria progressiva, con evoluzione verso la sindrome nefrosica e l'insufficienza renale grave nell'arco di uno-due decenni. Il trapianto renale isolato non cura la malattia: il fegato nativo continua a produrre il fibrinogeno mutato, e i depositi si riformano nel rene trapiantato. Per questo motivo si propone il trapianto combinato di fegato e rene, che blocca la produzione della proteina patologica e arresta la progressione dell'amiloidosi.

Amiloidosi da lisozima (ALys)

Il lisozima è un enzima antibatterico prodotto da globuli bianchi e ghiandole salivari. Mutazioni nel suo gene (le più documentate sono Ile56Thr e Asp67His, identificate in famiglie britanniche) causano una forma di amiloidosi sistemica ereditaria autosomica dominante: meno di cento famiglie sono state identificate nel mondo, ma rappresenta un modello di studio importante per comprendere i meccanismi di destabilizzazione proteica. La manifestazione clinica tipica è l'epatopatia: il fegato è spesso il primo organo colpito, con epatomegalia e talvolta episodi di sanguinamento gastrointestinale. Possono essere interessati anche reni e tratto gastrointestinale. Non esistono terapie farmacologiche approvate; il trapianto di fegato può essere preso in considerazione nelle forme più gravi.

Amiloidosi da gelsolina (AGel) — la “malattia finlandese”

La gelsolina è una proteina del citoscheletro. Una mutazione specifica (Asp187Asn o Asp187Tyr) genera frammenti instabili che si aggregano in fibrille amiloidi. Questa condizione è nota anche come malattia di Meretoja o “malattia finlandese”, descritta per la prima volta in Finlandia dove la prevalenza è più alta, sebbene casi siano stati segnalati in molti paesi. Il quadro clinico è peculiare: colpisce prevalentemente il viso e i nervi cranici. I pazienti sviluppano progressivamente paralisi dei muscoli del viso (paresi facciali), opacità corneale con deterioramento visivo, e neuropatia sensitiva inizialmente al volto. Con la progressione si aggiungono alterazioni cutanee (cute lassa e rugosa in modo anomalo), problemi renali e cardiaci. La triade cornea-faccia-cute è altamente caratteristica di questa malattia. La gestione è sintomatica, non essendo disponibili farmaci approvati.

Amiloidosi da beta-2 microglobulina (A β 2M)

La beta-2 microglobulina (β 2M) è una piccola proteina normalmente eliminata dai reni. Nei pazienti in dialisi cronica, questa proteina non viene filtrata efficacemente e si accumula nel sangue per anni. In queste condizioni si deposita come amiloide prevalentemente nelle strutture osteoarticolari: cartilagini, legamenti, ossa e membrane sinoviali. Questa forma, detta amiloidosi da dialisi, si manifesta con dolori articolari (soprattutto alle spalle, ginocchia e anche), sindrome del tunnel carpale, e fratture patologiche delle vertebre per cisti ossee amiloidi. Le membrane di dialisi di nuova generazione, più permeabili alla β 2M, hanno ridotto significativamente l'incidenza rispetto al passato. La terapia risolutiva è il trapianto renale, che ripristinando la funzione renale blocca l'accumulo della proteina.

Altre forme rare: cistatina C, LECT2, ApoAIV, ApoCV

L'amiloidosi da cistatina C (ACys) è una forma ereditaria islandese che causa ictus emorragici ripetuti in giovane età per depositi nelle pareti delle arterie cerebrali: per la sua

localizzazione si trova al confine tra forme cerebrali e sistemiche. L'amiloidosi da LECT2 (Leucocyte Chemotactic Factor 2), di recente identificazione, sembra essere una delle cause più frequenti di amiloidosi renale in alcune popolazioni (ispanoamericana e del Medio Oriente), spesso senza sintomi sistemici evidenti. La proteina LECT2 è prodotta dal fegato e la sua deposizione avviene principalmente nel rene e nel fegato stesso; non è ereditaria. Tra le forme più rare figurano anche l'amiloidosi da ApoAIV, osservata quasi esclusivamente negli anziani con localizzazione renale e midollare, e quella da ApoCV, di identificazione recentissima. La scoperta di queste ultime forme è stata resa possibile dalla spettrometria di massa laser (LMD-MS), una tecnica che permette di identificare con precisione la proteina amiloide nei campioni biotici, riducendo drasticamente la quota di amiloidosi un tempo rimaste senza diagnosi specifica.
