

Amiloidosi sistemica e pneumatosi vescicale

Erica Delsignore¹, Luciano Bellan¹, Maria Cristina Bertoncelli¹, Roberto Cantone¹, Margherita Francese¹, Luigi Olivetto¹, Annamaria Varese¹, Paola Migliora², Giovanna Patrucco³, Riccardo Vigone⁴

Abstract

A 72-year-old woman was admitted to our Department for syncope, diarrhoea, and weight loss. We suspected the diagnosis of systemic amyloidosis after the detection of macroglossia and periorbital purpura, despite the biopsy of the previous year, that resulted negative for amyloid substance. We confirmed the diagnosis after the histological evidence of deposits of amyloid in bone marrow and the clinical evidence of pneumatosis of bladder wall. Chemotherapy improved only temporarily clinical condition.

Keywords: amyloidosis, pneumatosis of bladder wall, λ chains, κ chains
Systemic amyloidosis and pneumatosis of bladder wall
CMI 2011; 5(Suppl 2): 47-54

- ¹ SC Medicina Interna. Ospedale S. Andrea, Vercelli
- ² SC Anatomia Patologica. Ospedale S. Andrea, Vercelli
- ³ SC Laboratorio Analisi. Ospedale S. Andrea, Vercelli
- ⁴ SC Radiologia. Ospedale S. Andrea, Vercelli

INTRODUZIONE

Amiloidosi sistemica

L'amiloidosi è una patologia sistemica o localizzata, caratterizzata da accumulo extracellulare di amiloide, sostanza proteica fibrillare omogenea e amorfa al microscopio ottico. Dopo colorazione con Rosso Congo al microscopio a luce polarizzata, a causa della sua struttura fibrillare, appare birifrangente assumendo un colore "verde mela" [1].

Mentre la deposizione localizzata di sostanza amiloide gioca un importante ruolo patogenetico nell'evoluzione di gravi patologie quali il morbo di Alzheimer (placche contenenti beta-proteina) e il diabete mellito (presenza di amilina nelle isole del Langerhans), nelle forme sistemiche vengono coinvolti più organi.

I tipi principali sono quattro [2]:

- amiloidosi ATTR;
- amiloidosi Abeta2M;
- amiloidosi AA;
- amiloidosi AL.

La struttura dell'amiloide varia a seconda che si tratti di una forma secondaria (amiloidosi AA, che si osserva in patologie infiammatorie, autoimmuni, infettive o neoplastiche) o di una forma primitiva, spesso associata al mieloma multiplo soprattutto di tipo micromolecolare, detta AL (amiloide a catene leggere) perché le fibrille sono formate dal frammento N-terminale di una catena leggera immunoglobulinica monoclonale, prodotta da un clone plasmacellulare neoplastico; l'amiloidosi da catene leggere (AL) è la forma più comune di amiloidosi sistemica nei Paesi occidentali, con un'incidenza stimata di 0,9 per 100.000 persone-anno [3].

Le stesse caratteristiche molecolari delle catene leggere amiloidogeniche sono, almeno in parte, responsabili del tropismo d'organo dei depositi d'amiloide e, per la loro variabilità (sono infatti costituite dalla porzione variabile della catena leggera immunoglobulinica) determinano manifestazioni sintomatologiche e cliniche multiformi e peculiari a seconda dei tessuti e degli organi interessati [1].

Corresponding author
 Dott.ssa Erica Delsignore
 eridelsi@tiscali.it

Parametri	Risultati	Valori normali
WBC	13.570/mm ³	4.500-11.000/mm ³
Hb	12,4 g/dl	11,5-15,5 g/dl
Plts	175.000/mm ³	130.000-400.000/mm ³
Neutrofil	96%	-
Linfociti	2%	-
Monociti	1%	-
Creatinina	1,55 mg/dl	0,6-1,1 mg/dl
Na ⁺	143 mmol/l	135-145 mmol/l
K ⁺	3,3 mmol/l	3,5-4,5 mmol/l
Ca ⁺⁺	9,3 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl
Cl ⁻	101 mmol/l	100-108 mmol/l
Proteinuria delle 24 ore	1.000 mg/die	< 150 mg/die
Sodiuria	139 mmol/24 ore	40-220 mmol/24 ore
Potassiuria	47 mmol/24 ore	20-125 mmol/24 ore
Bilirubina totale	0,3 mg/dl	< 1 mg/dl
AST	10 U/l	8-37 U/l
ALT	20 U/l	10-65 U/l
GGT	11 U/l	5-70 U/l
Fosfatasi alcalina	71 U/l	40-150 U/l
Lipasi	72 U/l	114-286 U/l
Proteine totali	49 g/l	64-83 g/l
Albuminemia	24,4 g/l	33,6-52,8 g/l
ProBNP	8.295 ng/l	0-85 ng/l
Troponina	0,1 ng/ml	0-0,05 ng/ml
PCR	3,0 mg/l	< 8 mg/l
Fattore reumatoide	8,0 UI/ml	< 20 UI/ml
TSH	1,57 µUI/ml	0.4-4 µUI/ml
PTH	5,2 pmol/l	0,9-8 pmol/l
PRL	116 ng/ml	1,9-25 ng/ml
Cortisolo	455 nmol/l	138 -690 nmol/l
Elastasi fecale	187 µg/g di feci	≥ 200 µg/g di feci

Tabella I
Risultati degli esami di laboratorio effettuati alla paziente al momento del ricovero

ALT = alanina aminotransferasi;
AST = aspartato aminotransferasi;
GGT = gamma glutamiltransferasi;
Hb = emoglobina;
PCR = proteina reattiva;
Plts = piastrine;
PRL = prolattina;
ProBNP = *pro-Brain Natriuretic Peptide*;
PTH = paratormone;
TSH = ormone tireostimolante;
WBC = globuli bianchi

Pneumatosi cistica vescicale

La pneumatosi cistica vescicale (PCV) è una rara condizione, descritta per la prima volta nel 1882 da Keyes e caratterizzata dalla presenza di bolle di gas nella parete del viscere [4].

L'etiologia può essere traumatica, infettiva o ricondotta a fistole vescico-intestinali, vescico-vaginali o vescico-cutanee.

Situazioni predisponenti sono il diabete mellito (presente in almeno il 50% dei pazienti con PCV), la vescica neurologica, la nefrolitiasi, l'alcolismo, la malnutrizione, le malattie ematologiche e altre condizioni debilitanti [5-7].

Altre situazioni che sono state associate alla PCV includono l'insufficienza renale terminale, il trapianto renale, l'infarto renale, il lupus eritematoso sistemico e l'utilizzo di agenti immunosoppressori quali ciclofosfamide e corticosteroidi [6].

Nell'etiologia infettiva, tra i patogeni chiamati in causa più frequentemente si trovano: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans* [8].

Il meccanismo di formazione del gas nella parete della vescica è controverso; nel diabetico scompensato è attribuito all'iperglicemia e alla glicosuria che inducono proliferazione di batteri fermentanti il glucosio, con formazione di CO₂; nei non diabetici possono costituire un substrato per la produzione di gas il lattulosio urinario e le proteine dei tessuti necrotici [5,7].

Manovre strumentali quali la cistoscopia a elevata pressione di irrigazione, contemporaneamente alla presenza di un'area di resistenza ridotta di parete, quindi più sensibile a traumi, potrebbero creare soluzioni di continuo e causare infiltrazione di aria nella parete vescicale [9].

Contribuiscono poi al passaggio di gas nella parete del viscere l'infiammazione locale e l'aumento della pressione endoluminale dovuta a processi ostruttivi, che provocano necrosi tissutale su base ischemica, buon terreno di coltura per batteri produttori di gas.

CASO CLINICO

La Signora G. di 72 anni veniva ricoverata il 13/01/2010 presso la nostra SOC (struttura operativa complessa) per sincope ricidivanti, calo ponderale di circa 50 kg nell'ultimo anno e diarrea cronica protratta da 18 mesi e peggiorata nelle ultime settimane. Nel 2009 era stata indagata con colonscopia il cui unico reperto era di diverticolosi intestinale; una recente esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) mostrava un quadro endoscopico nella norma.

All'anamnesi remota la paziente riferiva istero-annessiectomia a 47 anni per fibromatosi uterina, exeresi di lipoma cervicale; ipertensione arteriosa anamnesticamente ormai non trattata per costante riscontro, durante tutta la degenza, di ridotti valori tensivi; polineuropatia sensitivo-motoria; sindrome dell'intestino irritabile nota da anni, ma aggravatasi nell'ultimo anno, dalla morte del coniuge.

Al momento del ricovero (13/01/2010) la paziente presentava scadimento delle condizioni generali, peso = 55 kg, pressione arteriosa (PA) = 105/60 mmHg, attività

cardiaca valida, ritmica, frequenza cardiaca (FC) = 60 battiti/min, pause apparentemente libere, murmure vescicolare presente ubiquitariamente, addome lievemente globoso, trattabile non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, organi splancnici non apprezzabili, edemi declivi improntabili con fovea, porpora periorbitaria e macroglossia.

Venivano dunque eseguiti alcuni esami di laboratorio, da cui si ottenevano i risultati elencati in Tabella I.

L'elettroforesi sieroproteica, oltre all'ipoalbuminemia (Tabella I), rilevava anche ipogammaglobulinemia, a seguito della quale si decideva di eseguire il dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM) e delle catene leggere libere. Mentre le prime risultavano nella norma, le catene κ libere apparivano lievemente sopra i limiti della norma (23 mg/l per range della norma = 3,3-19,4) e le catene λ libere mostravano un netto aumento (191 mg/l per valori normali = 5,71-26,3). Risultavano inoltre alterati il rapporto $\kappa/\lambda = 0,12$ (vn = 0,26-1,65) e la β_2 -microglobulina = 4,8 mg/l (vn = 0,8-2,4), mentre si rivelava assente la proteinuria di Bence-Jones.

Gli elevati valori di proBNP (*pro-Brain Natriuretic Peptide*) e troponina suggerivano un coinvolgimento cardiaco.

La ricerca per i marker CEA, CA 19.9, alfafetoproteina, CA 15.3 risultava negativa; anche i valori di β_2 -glicoproteina 1 IgG e IgM e degli anticorpi anti-cardiolipina apparivano nella norma.

Diversi anticorpi cercati risultavano assenti o comunque nel range della normalità:

- LAC (anticorpi lupici);
- anti-gliadina;
- anti-transglutaminasi;
- anti-endomisio;
- ENA (anti-antigeni nucleari estraibili);
- ANA (anticorpi anti-nucleari);
- anti-HIV.

Il Toxo test era negativo per infezioni in atto o pregresse, mentre la ricerca per gli anticorpi anti-CMV (anti-Citomegalovirus) rivelava una pregressa infezione.

L'urinocoltura risultava positiva per *E. coli*, mentre si rivelavano negativi gli esami coproparassitologico e coproculturale; il basso valore di elastasi fecale (Tabella I) indicava insufficienza esocrina moderata. La ricerca di grassi fecali risultava negativa.

All'elettrocardiogramma (ECG) il ritmo sinusale risultava alla frequenza di 55 bpm,

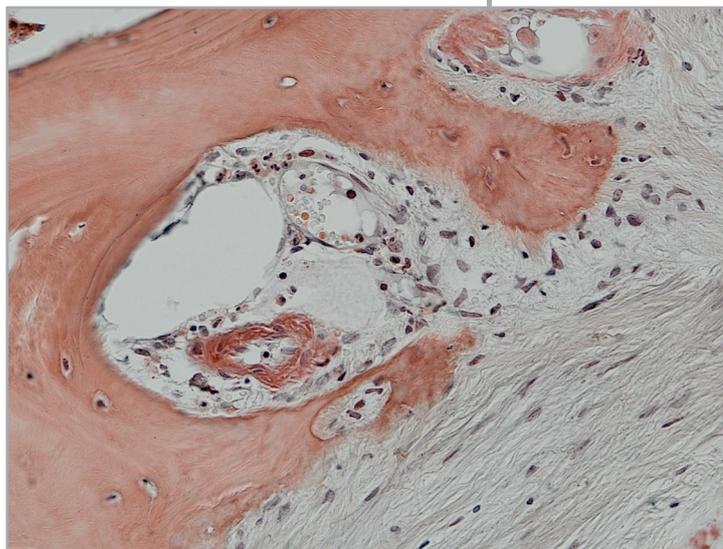


Figura 1

Esame istologico effettuato sulla paziente: la colorazione con Rosso Congo mostra depositi midollari di sostanza amiloide intracitoplasmatica. Depositi a livello del midollo osseo sono dimostrabili solo nel 30% dei casi

e si evidenziava un blocco atrio-ventricolare (BAV) di I grado, con sovraccarico ventricolare sinistro e bassi complessi nelle derivazioni periferiche. L'ECG secondo Holter mostrava un ritmo sinusale con trend della frequenza cardiaca piatto, battiti extrasistolici sopraventricolari (BESV) isolati e alcuni battiti condotti con blocco di branca sinistra (BBsx); non erano rilevate pause patologiche.

All'Rx torace non sono state evidenziate lesioni pleuroparenchimali con caratteri-

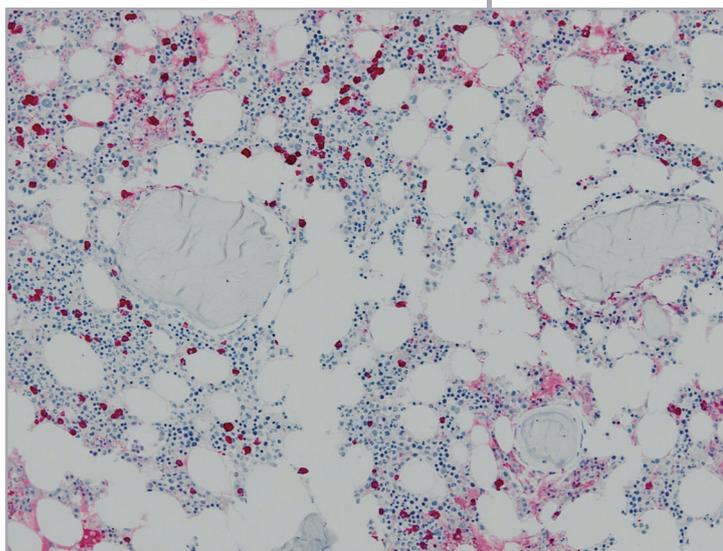


Figura 2

Esame istologico effettuato sulla paziente: sono visibili catene leggere λ a espressione intracitoplasmatica

stiche radiologiche di evolutività e l'ombra cardiaca è risultata nei limiti.

All'ecocardiogramma sono state trovate: marcata ipertrofia ventricolare sinistra, aumentata ecoriflettenza a vetro smerigliato,

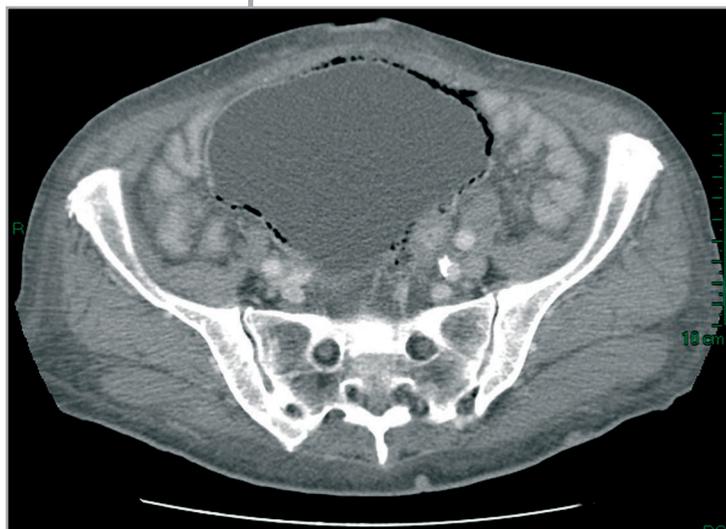


Figura 3
Falda aerea in
corrispondenza delle
pareti vescicali riferita a
pneumatosi cistica

atrio sinistro moderatamente dilatato, versamento pericardico circonfferenziale di lieve entità senza segni di impegno, lieve insufficienza mitralica e tricuspoidale.

La presenza di catene leggere libere, in assenza di picchi dimostrabili all'elettroforesi sieroproteica, è stata indagata con biopsia osteomidollare e mieloaspirato: il primo esame ha rivelato un midollo normocellulare con plasmocitosi interstiziale del 15%, con espressione esclusiva di catene leggere λ e focali depositi di sostanza amiloide (Figure 1 e 2). Dalla citofluorimetria è emerso un quadro di midollo normomaturante senza alterazioni immunofenotipiche, mancata evidenza di popolazione B clonale e presenza di quota plasmacellulare dell'1,7%.

L'anno precedente alla paziente era stato già posto il sospetto di tale patologia in altra sede, ma la biopsia del grasso periombelicale allora eseguita aveva dato esito negativo per la ricerca di sostanza amiloide, quindi questa ipotesi era stata abbandonata.

Per l'improvviso presentarsi di algia addominale di modica entità è stata eseguita Rx diretta addome con evidenza di sottile banda aerea disposta a semicerchio in regione ipogastrica con sospetto di lesione occupante spazio in regione pelvica o possibile falda di perforazione retroperitoneale.

C'era però un'evidente discrepanza tra quadro radiologico e obiettività di addome trattabile, senza aggravamento alla palpazione della dolenzia spontanea, con presenza di peristalsi.

Si decideva allora di effettuare una risonanza magnetica al pancreas, che però non metteva in luce significative alterazioni morfologiche e di segnale; le vie biliari in-

tra- ed extraepatiche e il dotto di Wirsung non erano dilatati, ma si evidenziava una piccola falda liquida epato-pancreatica. La colecisti appariva normodistesa, e presentava numerosi calcoli, uno dei quali localizzato in sede infundibolare.

La TC encefalo eseguita il 22/01/10 non evidenziava segni di espansi né accumuli anomali del liquido di contrasto. Le strutture della linea sagittale mediana risultavano in asse.

La TC torace e addome con mdc effettuata il 22/01/10 rivelava addensamenti polmonari flogistici al segmento posteriore del lobo inferiore destro, al segmento postero-basale controlaterale e in sede paraortica; vi era una minima quantità di liquido pericardico. Si evidenziavano inoltre ipodensità dei tessuti lassi, come nei quadri disprotidemici, minima falda liquida periepatica, perisplenica e pericolecistica, fegato regolare per forma e dimensioni con formazione angiomatica al passaggio VI-VII segmento in sottoglissoniana, analoga formazione in retrocavale al VI segmento e falda aerea in corrispondenza delle pareti vescicali riferita a pneumatosi cistica.

Dalla enteroTC si scopriva un tenue e diffuso ispessimento delle pareti del piccolo intestino con aumento dell'*enhancement* dopo somministrazione di mdc per possibile accumulo parietale di amiloide.

Si decideva di trattare la polmonite a focolai multipli con la combinazione di antibiotici levofloxacina + tazobactam/piperacillina e si otteneva in questo modo una completa guarigione.

Per la comparsa di ritenzione urinaria, secondaria a vescica neurologica, la paziente veniva sottoposta a visita urologica, con conferma ecografica del quadro di enfisema vescicale («bolle aeree ai quadranti superiori delle pareti vescicale, della cupola e intramurali») già evidenziato dall'indagine TC, e a posizionamento di catetere vescicale (Figura 3).

Veniva posta l'indicazione a effettuare biopsia vescicale, poi mai eseguita per la contemporanea presenza di infezione delle vie respiratorie e per lo scadimento generale delle condizioni della paziente.

Si arrivava pertanto alla diagnosi di amiloidosi sistemica AL con pneumatosi vescicale associata. Come raccomandato dalle linee guida per la terapia dell'amiloidosi sistemica AL, alla paziente è stata attribuita una classe di rischio elevato, per essere inclusa nella quale è sufficiente che sia soddisfatta una delle seguenti condizioni [10]:

- NT-proBNP (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*) > 332 ng/l (o BNP superiore al limite di riferimento) e cTnI (troponina I cardiaca) > 0,1 ng/ml o cTnT (troponina T cardiaca) > 0,035 ng/ml;
- aritmie ventricolari ripetitive all'ECG dinamico secondo Holter non corrette dal trattamento con amiodarone;
- performance status (ECOG) \geq 3, a meno che non sia determinata da interessamento del sistema nervoso periferico.

Nel nostro caso erano soddisfatte due condizioni su tre.

Come da protocollo, in quanto paziente ad alto rischio con amiloidosi sistemica, è stata trattata con terapia attenuata con melfalan e desametasone (MDex-a).

Lo scadimento progressivo delle condizioni generali della paziente, legato a grave anoressia, nausea, vomito e sintomi diseptici persistenti, rendeva necessario un supporto nutrizionale integrativo parenterale.

Alla luce della diagnosi di amiloidosi con verosimile coinvolgimento sistemico, alla risoluzione della polmonite a focolai multipli, dal 2/02 al 5/02/10 veniva trattata con ciclo di melfalan e desametasone (melfalan 0,22 mg/kg/die per os e desametasone 20 mg/die nei giorni nei giorni 1-4 [10]).

A fronte di un iniziale miglioramento soggettivo, con riduzione di diarrea, nausea e vomito, si è assistito però a un peggioramento del quadro laboratoristico con aumento di proBNP (22.987 ng/l), di troponina (0,21 ng/ml), delle catene leggere libere plasmatiche (catene κ libere = 19 mg/l e catene λ 215 mg/l) e comparsa della proteinuria di Bence-Jones.

Un Rx addome in bianco eseguito il 14/03 non dimostrava falde aeree subfreniche, né sovradistensione gassosa intestinale, né immagini di livelli idro-aerei.

Dal 2/03 al 5/03/10 è stato effettuato il secondo ciclo di melfalan (con adeguamento posologico alla conta dei neutrofilo e delle piastrine effettuata 14 giorni dopo il primo ciclo secondo le linee guida 2009) e desametasone (8 mg + 4 mg + 8 mg/die ev) [10].

Successivamente la paziente è andata incontro a un rapido peggioramento clinico fino all'*exitus*.

DISCUSSIONE

Nell'amiloidosi sistemica, oltre ai sintomi costituzionali di accompagnamento, possono essere presenti in diverso grado e combina-

zione: epatomegalia, splenomegalia, diarrea e sindrome da malassorbimento, porpora cutanea, macroglossia, emorragie cutanee e mucose, insufficienza renale o glomerulonefrite, trombosi della vena renale, sincopi e ipotensione, scompenso cardiaco congestizio e neuropatia periferica [3]. Tale variabilità di sintomatologia è dovuta alle caratteristiche molecolari delle catene leggere amiloidogeniche presenti.

La diagnosi si basa sull'osservazione dell'accumulo di sostanza amiloide negli organi bersaglio o più comunemente nel grasso periombelicale o a livello rettale, mentre depositi a livello del midollo osseo sono dimostrabili solo nel 30% dei casi [3].

La dimostrazione di sostanza amiloide in un sito sommata al coinvolgimento clinico di altri organi è sufficiente a porre diagnosi di amiloidosi sistemica [2].

Il successivo passo, la determinazione cioè del tipo di amiloide, indirizza la terapia: spesso già le caratteristiche cliniche possono orientare verso l'una o l'altra forma di amiloidosi sistemica, ma una diagnosi certa si ottiene saggiando con tecniche di immunoistochimica e con antisieri anti-catene κ e λ i frammenti bioptici degli organi coinvolti [2].

Il dosaggio immunonefelometrico delle catene leggere libere e del loro rapporto costituisce un utile strumento di conferma biochimica in affiancamento all'immunofissazione elettroforetica nella diagnosi di amiloidosi AL primitiva o associata a discrasie plasmacellulari [11].

In pazienti con amiloidosi sistemica AL dovrebbe essere evidenziabile una discrasia plasmacellulare monoclonale con overproduzione di catene leggere κ o, più frequentemente, λ nel midollo osseo, nel sangue o nelle urine; approssimativamente nel 10-15% dei pazienti l'amiloidosi sistemica AL è associata al mieloma multiplo [12] e non sempre la distinzione tra la forma primitiva e quella secondaria è di facile attuazione, soprattutto nei casi di amiloidosi associata a mieloma micromolecolare [13].

L'attuale razionale terapeutico alle amiloidosi sistemiche è basato sulla possibilità di regressione della disfunzione d'organo qualora i depositi di amiloide vengano riassorbiti e la sintesi del precursore amiloidogenico ridotta o annullata. Pertanto, al momento attuale, la terapia dell'amiloidosi AL consiste nell'eradicazione del clone plasmacellulare produttore e nella conseguente rapida riduzione delle catene leggere circolanti [10].

Le linee guida 2009 redatte dalla Società Italiana per l'Amiloidosi riconoscono come punti cardine la suddivisione in classi di rischio (rischio basso, intermedio e alto) basata su indici di funzione miocardica (troponina I, NT-proBNP), la valutazione ematologica della risposta alla terapia basata sulla concentrazione delle catene leggere libere circolanti e la valutazione della risposta cardiaca basata sulle variazioni di NT-proBNP [10].

Su tali elementi si basano quindi le decisioni terapeutiche con scelta di agenti chemioterapici via via diversi a seconda della classe di rischio attribuita al paziente: melfalan 200 mg/m² seguito da eventuale trapianto autologo di cellule staminali nella classe a basso rischio, melfalan/desametasone nei pazienti a rischio intermedio di età > 60 anni o CDTa (acido 1,2-cicloesandiamminotracetico) nei pazienti a rischio intermedio di età < 60 anni, mentre la terapia attenuata con melfalan e prednisone è oggi riservata principalmente ai pazienti a cattiva prognosi e con scarso performance status.

Nuove prospettive terapeutiche prevedono poi l'utilizzo di associazioni di bortezomib e desametasone o lenalidomide e desametasone nei pazienti refrattari alla terapia di prima linea [10].

La sintomatologia della PCV, invece, è solitamente indistinguibile da quella che si osserva nelle infezioni delle basse vie urinarie (disuria, macroematuria, dolore ipogastrico) ed è spesso modesta: pertanto la diagnosi viene fatta casualmente con una radiografia diretta dell'addome che mostra presenza di gas libero nella piccola pelvi [6].

Questa entità clinica può presentare facili reperti aspecifici, ma segni di alterazione delle condizioni generali in un paziente diabetico con infezione delle vie urinarie in corso dovrebbero indurre all'esecuzione di una radiografia diretta dell'addome [14].

Lecografia mostra ispessimento della parete vescicale associato a irregolarità ecogena con ombre posteriori irregolari, caratteristiche delle bolle di gas.

La TC è la migliore tecnica di imaging: localizza accuratamente il gas che appare come un anello che circonda parzialmente o totalmente il viscere e può essere repertato anche nel lume e in sede extravescicale [14].

Il trattamento appropriato comprende terapia antibiotica ad ampio spettro e il posizionamento di catetere vescicale che permetta il collabimento delle pareti infiltrate dal gas.

Il successo nel trattamento dipende dalla diagnosi precoce e dalla correzione delle cause sottostanti (es. iperglicemia), mentre la terapia chirurgica viene considerata in seguito al fallimento del trattamento medico conservativo o al presentarsi di complicanze, come la peritonite, lo pneumoperitoneo o la formazione di ascessi perivescicali [6].

La prognosi può essere favorevole nei casi precocemente diagnosticati e trattati, mentre può essere fatale per comparsa di sepsi grave soprattutto nei pazienti immunocompromessi [6].

Nel caso clinico in esame la principale difficoltà incontrata nel raggiungere la diagnosi è stata l'eterogenea presentazione clinica, legata alla localizzazione sistemica della sostanza amiloide: essa può essere infatti considerata l'emblema della patologia internistica e della sua complessità.

Manifestazioni così varie però mimano una polipatologia rischiando di far attribuire i sintomi accusati e i segni correlati ad altrettante malattie che coesisterebbero nello stesso malato (malassorbimento, disturbi del ritmo, cardiopatia ipertensiva, ecc.).

Riepilogando, i nostri reperti erano i seguenti:

- BOM positiva per presenza di sostanza amiloide, con reperto di catene λ intracitoplasmatiche;
- presenza di catene leggere libere sieriche con rapporto κ/λ alterato;
- evidenza clinica/strumentale di coinvolgimento multiorganico:
 - cuore (ECG, ecocardiogramma, ECG secondo Holter);
 - rene (sindrome nefrosica con proteinuria > 0,5 g/die);
 - macroglossia;
 - cute (porpora periorbitaria);
 - intestino (sindrome da malassorbimento con diarrea cronica e quadro radiologico compatibile con deposizione di amiloide nella parete del piccolo intestino all'enteroTC);
 - sistema nervoso periferico e autonomo (neuropatia periferica, sincope, ipotensione ortostatica).

Nella diagnosi di amiloidosi sistemica è raccomandata la dimostrazione della sostanza amiloide in due differenti organi o tessuti: per questa dimostrazione è sufficiente avere la conferma istologica di un sito (come il midollo osseo, la pelle o il retto) e il coinvolgimento clinico di un altro sito (come

sindrome nefrosica, epatomegalia, macroglossia o cardiomiopatia) [2].

Poteva facilmente indurre in errore una precedente biopsia di grasso periumbelicale risultata negativa. Sono stati invece i dati obiettivi di macroglossia (tipica e presente solo nell'amiloidosi AL) e porpora periorbitaria, a dispetto dell'iniziale esclusione laboratoristica della patologia, a essere fortemente indicative incoraggiandoci a proseguire la ricerca, ricordandoci ancora una volta l'importanza della clinica. È infatti la clinica a dover guidare il nostro iter diagnostico e a far scegliere gli accertamenti strumentali il cui compito è invece quello di confermare o escludere. Un forte sospetto clinico dovrebbe sempre incoraggiarci nella nostra ricerca, anche a dispetto di accertamenti diagnostici inizialmente negativi.

Il secondo ostacolo che abbiamo incontrato è stato la diagnosi differenziale tra le varie forme di amiloidosi sistemica, soprattutto tra la forma primitiva e la forma associata a mieloma multiplo, in particolare nella varietà *smoldering*, nella quale l'amiloidosi a catene leggere può decorrere anche in forma asintomatica in circa il 2% dei casi: la diagnosi differenziale non è sempre facile e si basa sulla dimostrazione della deposizione di sostanza amiloide nei tessuti con varie colorazioni, microscopio elettronico e a luce polarizzata e sull'applicazione nei tessuti infiltrati di antisieri anti-catene κ e λ [2,15].

Il dato TC di probabile deposizione di sostanza amiloide a livello della parete del piccolo intestino entrava in diagnosi differenziale con linfoma intestinale, ma differiva da questo per la diffusa deposizione e per la dimostrazione di amiloidosi AL, mentre nel linfoma intestinale l'amiloidosi sarebbe stata secondaria a patologia neoplastico/infiammatoria e quindi di tipo AA.

È poi importante ricordare che anche le forme di amiloidosi sistemica secondarie a MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*, discrasia presente nel 3% delle persone > 70 anni) o a mieloma multiplo non necessariamente sono di tipo AL, ma soprattutto AA e che l'amiloidosi sistemica senile SSA può occorrere associata incidentalmente a una MGUS [2,16].

È stata inoltre d'aiuto per la conferma laboratoristica la recente introduzione del dosaggio delle catene leggere libere con immunonefelometria, che ha per esse una sensibilità 10 volte maggiore rispetto all'immunolettroforesi. Poiché il dosaggio delle catene leggere libere è quantitativo, la nuova metodica è utile non solo per la diagnosi, identificando frammenti di catene leggere delle Ig di natura monoclonale sia κ sia λ , ma anche per seguire la progressione della malattia e la risposta al trattamento [12].

Il caso di amiloidosi qui descritto ci ha colpito particolarmente anche per l'associazione con un altro raro reperto, cioè la pneumatosi vescicale: le scadute condizioni generali non hanno consentito l'esecuzione di una biopsia vescicale che potesse dimostrare la presenza di sostanza amiloide anche all'interno della parete del viscere, ma riteniamo con buona probabilità che questa possa esserne la causa.

Dai dati della letteratura emerge un solo caso, alla consultazione di PubMed, in cui l'amiloidosi sia stata dimostrata causa di pneumatosi cistica vescicale [17].

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rugarli C, Caligaris Cappio F, Cantalamessa L, Cappelli G, Cappellini MD, Cavallo Perin P et al. Medicina Interna sistematica. Milano: Elsevier Masson, 2005; V edizione
2. Hazenberg BP, van Gameren II, Bijzet J, Jager PL, van Rijswijk MH. Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 2004; 62: 121-8
3. Castoldi G, Liso V. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Milano: McGraw-Hill, 2001, III edizione
4. Keyes EL. Pneumo-uria. *Med News* 1882; 41: 675-8
5. Leclercq P, Hanssen M, Borgoes P, Bruyère PJ, Lancellotti P. Emphysematous cystitis. *CMAJ* 2008; 178: 836

6. Kelesidis T, Osman S, Tsiodras S. Emphysematous cystitis in the absence of known risk factors: an unusual clinical entity. *South Med J* 2009; 102: 942-6
7. Meira C, Jerónimo A, Oliveira C, Amaro A, Granja C. Emphysematous cystitis. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 552-4
8. Kuo CY, Lin CY, Chen TC, Lin WR, Lu PL, Tsai JJ et al. Clinical features and prognostic factors of emphysematous urinary tract infection *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 393-400
9. Kravchick S, Cytron S, Lobik L, Altshuler A, Kravchenko Y, Ben-Dor D. Clot retention and spontaneous rupture with secondary pneumatosis of bladder wall following routine cystoscopy. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 301-2
10. Società Italiana per l'Amiloidosi, Centro per lo studio e la Cura delle Amiloidosi sistemiche. Terapia dell'Amiloidosi AL sistemica. Linee Guida 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.amiloidosi.it/docs/linee-guida-2009.pdf> (ultimo accesso febbraio 2011)
11. Levinson SS. Kappa/lambda Index for confirming urinary free light chain in amyloidosis AL and other plasma cell dyscrasias. *Clin Chem* 1991; 37: 1122-6
12. Sancherawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1331-41
13. Parenti G, Pacetti E, Benedetti E, Rossi PC. A case of amyloidosis associated with a solitary micromolecular plasmocytoma. *Minerva Med* 1987; 78: 489-92
14. Perlemoine C, Neau D, Ragnaud JM, Gin H, Sahnoun A, Pariente JL et al. Emphysematous cystitis. *Diabetes Metab* 2004; 30: 377-9
15. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-28
16. Siragusa S, Morice W, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Lust JA et al. Asymptomatic Immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of literature. *Ann Hematol* 2011; 90: 101-6
17. Oka H, Hatayama T, Taki Y, Hida S, Ueyama H, Komatz Y et al. A case of emphysematous cystitis with familial amyloidosis. *Hinyokika Kyo* 1991; 37: 759-63