

Amiloidosi: Diagnosi Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica a partire dalla Nascita. Reale Rischio Congenito di Amiloidosi.

By Sergio Stagnaro

“Noi vediamo, sentiamo, parliamo, ma non sappiamo quale energia ci fa vedere, sentire, parlare e pensare. E quel che è peggio, non ce ne importa nulla. Eppure noi siamo quell'energia. Questa è l'apoteosi dell'ignoranza umana”. A. Einstein.

Dal Manuale MSD: "L'amiloidosi talvolta può risultare difficile da diagnosticare, perché determina patologie molto diverse tra loro. Tuttavia, il medico sospetta l'amiloidosi quando il soggetto manifesta sintomi in diversi organi o presenta insufficienza cardiaca, renale o epatica inspiegata. La macroglossia non è un sintomo comune, ma quando insorge è un segnale di amiloidosi. Se diversi membri della famiglia sono affetti da problemi cardiaci o neurologici, potrebbe essere un segnale di amiloidosi familiare. Sintomi cardiaci inspiegati negli uomini anziani sono indicativi di amiloidosi ATTRwt. Generalmente si arriva alla diagnosi esaminando un frammento di grasso addominale prelevato con un ago inserito nella pancia (biopsia del grasso periombelicale)".

“L'amiloidosi è una condizione di un gruppo disparato di patologie caratterizzate dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili composte da proteine disaggregate. Queste proteine si possono accumulare localmente, causando relativamente pochi sintomi, oppure in modo diffuso, coinvolgendo molti organi e causando una grave insufficienza multiorgano. L'amiloidosi può verificarsi *de novo* o essere secondaria a varie infezioni, condizioni infiammatorie o neoplastiche. La diagnosi è basata sulla biopsia del tessuto colpito; la proteina amiloidogena viene tipizzata utilizzando una varietà di tecniche immunohistologiche e biochimiche. La terapia cambia in base al tipo di amiloidosi.

I depositi di amiloide sono composti da: Piccole (circa 10 nm di diametro), fibrille insolubili che formano fogli beta-pleated che possono essere identificati dalla diffrazione dei RX.

Oltre alla proteina fibrillare amiloide, i depositi contengono anche un componente dell'amiloide P sierica e glicosaminoglicani.

Le **fibrille di amiloide** sono composte da proteine mal ripiegate che si aggregano in oligomeri e poi fibrille insolubili. Un certo numero di normali proteine (wild-type) e mutanti sono suscettibili a tale ripiegamento e aggregazione (proteine amiloidogeniche), così da giustificare la grande varietà di cause e tipi di amiloidosi.

Per sviluppare amiloidosi, oltre alla produzione di proteine amiloidogeniche, probabilmente c'è anche un fallimento dei normali meccanismi di eliminazione di tali proteine mal ripiegate. Gli stessi depositi di amiloide sono metabolicamente inerti ma interferiscono fisicamente con la struttura e la funzione degli organi. Tuttavia, alcuni oligomeri prefibrillari di proteine amiloidogeniche hanno tossicità cellulare diretta, una componente importante della patogenesi della malattia.

Depositi di amiloide a macchia rosa con ematossilina eosina contengono componenti di carboidrati che si colorano con colorante acido periodico-Schiff o con Alcian blu, ma la maggior parte tipicamente ha birifrangenza color mela verde al microscopio a luce polarizzata dopo colorazione rosso Congo. All'osservazione autoptica, gli organi colpiti possono apparire cerei.

Eziologia

Nell'**amiloidosi sistemica**, proteine circolanti amiloidogeniche formano depositi in diversi organi. I tipi sistemici principali comprendono

- Amiloidosi primaria: causata da iperespressione acquisita di catene leggere delle immunoglobuline clonali
- Amiloidosi familiare: causata dall'eredità di un gene mutante che codifica per una proteina incline al mal ripiegamento, più comunemente la transtiretina (*TTR*)
- Amiloidosi causata da transtiretina wild-type (precedentemente denominata "amiloidosi sistemica senile" o SSA): causata da mal ripiegamento e aggregazione del "wild-type" *TTR* (wild-type ATTR)
- Amiloidosi secondaria: causata dall'aggregazione di una proteina della fase acuta, amiloide sierica A

Amiloidosi causata dall'aggregazione di beta2-microglobulina può verificarsi nei pazienti in emodialisi a lungo termine, ma l'incidenza è diminuita con l'uso delle moderne membrane da dialisi ad alto flusso. Esiste una rara forma ereditaria di amiloidosi da beta-2-microglobulina dovuta ad una mutazione del gene interessato.

Forme localizzate di amiloidosi sembrano essere causate dalla produzione locale e deposizione di una proteina amiloidogenica (in genere catene leggere delle immunoglobuline) all'interno dell'organo interessato piuttosto che dalla deposizione di proteine circolanti. Siti coinvolti sono, frequentemente, il sistema nervoso centrale (p. es., nella [malattia di Alzheimer](#)), la cute, le vie respiratorie superiori o inferiori, il parenchima polmonare, la vescica, gli occhi e le mammelle.

Amiloidosi primaria

L'amiloidosi primaria è causata da iperproduzione di una catena leggera amiloidogenica delle immunoglobuline nei pazienti con gammeopatie monoclonali o altre malattie linfoproliferative delle cellule B. Catene leggere possono anche formare depositi tissutali nonfibrillari (ossia, malattia da deposito di catene leggere). Raramente, le catene pesanti delle immunoglobuline formano fibrille amiloidi (chiamata amiloidosi AH).

Sedi frequenti di deposito di amiloide comprendono la cute, i nervi, il cuore, il tratto gastrointestinale (inclusa la lingua), i reni, il fegato, la milza e i vasi sanguigni. Di solito, una plasmocitosi di basso grado è presente nel midollo osseo, che è simile a quella di un mieloma multiplo, anche se la maggior parte dei pazienti non presenta un vero e proprio [mieloma multiplo](#) (con lesioni litiche a carico delle ossa, ipercalcemia, depositi tubulari renali, e anemia). Tuttavia, circa il 10-20% dei pazienti con mieloma multiplo sviluppa amiloidosi primaria.

Amiloidosi familiare

L'amiloidosi familiare è causata dall'ereditarietà di un gene che codifica per una proteina sierica incline all'aggregazione mutata, di solito una proteina abbondantemente prodotta dal fegato.

Proteine sieriche che possono causare amiloidosi familiare sono: la transtiretina, l'apolipoproteina A-I, l'apolipoproteina A-II, il lisozima, il fibrinogeno, la gelsolina e la cistatina C. Una forma recentemente identificata, che si ipotizza essere familiare, è causata dalla proteina del siero fattore chemiotattico dei leucociti 2 (leukocyte chemotactic factor 2 [LECT2]); tuttavia, una specifica mutazione genetica ereditaria per quest'ultimo tipo non è stata chiaramente dimostrata.

L'amiloidosi causata dalla transtiretina è il tipo più comune di amiloidosi familiare. Sono state associate ad amiloidosi più di 130 mutazioni del gene *TTR*. La mutazione più diffusa, *V30M*, è comune in Portogallo, Svezia, Brasile e Giappone, e una mutazione *V122I* è presente in circa il 4% dei neri americani e caraibici. La penetranza della malattia e l'età di insorgenza sono molto variabili, ma sono simili all'interno delle famiglie e dei gruppi etnici. L'amiloidosi causata dalla transtiretina causa neuropatia periferica sensoriale e [neuropatia autonoma](#), [malattia renale cronica](#) e [cardiomiopatia](#). La [sindrome del tunnel carpale](#) precede di solito altre manifestazioni della malattia neurologica. I depositi vitreali possono svilupparsi a causa della produzione di transtiretina mutante da parte dell'epitelio retinico, oppure si possono sviluppare depositi leptomeningei se il plesso coroideo produce transtiretina mutante.

Amiloidosi causata da transtiretina wild type (amiloidosi sistemica senile)

L'amiloidosi causata da transtiretina wild-type è causata da aggregazione e deposizione di transtiretina "wild-type", soprattutto nel cuore.

L'amiloidosi causata da transtiretina wild type è sempre più riconosciuta come causa di [cardiomiopatia infiltrativa](#) negli uomini anziani. Completamente il 16% dei pazienti con [stenosi aortica](#) sottoposti a sostituzione transcatetere della valvola aortica e il 13% di quelli ospedalizzati per insufficienza cardiaca [con frazione di eiezione preservata](#) hanno una cardiomiopatia amiloide ATTRwt. I fattori genetici ed epigenetici che portano all'amiloidosi causata da transtiretina wild type sono sconosciuti. Poiché l'amiloidosi causata da transtiretina wild type e amiloidosi primaria possono causare cardiomiopatia, e che gammopatie monoclonali possono essere presenti nei pazienti in questa fascia di età, è indispensabile individuare con precisione il tipo di amiloide in modo che i pazienti con amiloidosi causata da transtiretina wild type non siano impropriamente trattati con chemioterapia (che è utilizzata per l'amiloidosi primaria).

Amiloidosi AA (amiloidosi secondaria)

Questa forma può insorgere secondariamente a varie patologie infettive, infiammatorie e neoplastiche ed è causata dall'aggregazione di isoforme della proteina della fase acuta, amiloide sierica A.

Comuni **infezioni responsabili** sono

[Tubercolosi](#)

[Bronchiectasie](#)

[Osteomielite](#)

Lebbra

Le **condizioni infiammatorie predisponenti** comprendono

Artrite reumatoide

Artrite idiopatica giovanile

Morbo di Crohn

Sindromi da febbre periodiche ereditate come febbre mediterranea familiare

Malattia di Castleman

Le citokine infiammatorie (p. es., interleuchina-1, TNF, IL-6), che sono prodotte in queste patologie o ectopicamente tramite cellule tumorali provocano aumentata sintesi epatica nel siero di amiloide A.

L'amiloidosi secondaria mostra una predilezione per la milza, il fegato, i reni, le ghiandole surrenali e i linfonodi. Il coinvolgimento del cuore e dei nervi periferici o autonomici si verifica in ritardo nel decorso della malattia.

Amiloidosi localizzata

L'amiloidosi localizzata al di fuori del cervello è più frequentemente causata da depositi di catene leggere immunoglobuline clonali e nel cervello dalla proteina beta amiloide.

I depositi localizzati di amiloide tipicamente coinvolgono le vie respiratorie e i polmoni, la vescica e gli ureteri, la cute, le mammelle e gli occhi. Raramente, altre proteine prodotte localmente causano amiloidosi, come isoforme della cheratina che possono formare depositi a livello cutaneo. Le catene leggere clonali delle immunoglobuline prodotte dal tessuto linfoide associato alle mucose nel tratto gastrointestinale, nelle vie respiratorie e nella vescica possono portare a amiloidosi primaria localizzata in tali organi.

I depositi della proteina beta amiloide nel cervello contribuiscono alla malattia di Alzheimer o all'angiopatia amiloide cerebrovascolare. Altre proteine prodotte nel sistema nervoso centrale possono malripiegarsi, aggregarsi, e danneggiare neuroni provocando malattie neurodegenerative (p. es., morbo di Parkinson, malattia di Huntington)”.

Diagnosi Clinica Semeiotica-Biofisica-Quantistica di Amiloidosi. Il Reale Rischio Congenito di Amiloidosi.

Per comprendere quanto segue è necessaria la conoscenza della Semeiotica Biofisica Quantistica, della Microangiologia Clinica (4-15) e della Diagnostica Psicocinetica (16-26).

Contrariamente a quanto condiviso dai Medici, la Semeiotica Biofisica Quantistica permette in un minuto di diagnosticare l'amiloidosi, a partire dalla nascita, grazie ai numerosi, affidabili e raffinati segni descritti di seguito.

La sostanza amiloide, depositata nei tessuti di numerosi sistemi biologici nelle malattie sopra ricordate, è di natura differente e di diversa quantità (1-3). Ne deriva la variabile intensità dei numerosi segni nelle note forme di amiloidosi, causate dalle patologie ricordate, con positivi riflessi sulla diagnosi.

L'accumulo interstiziale di Amiloide è alla base dei seguenti eventi, valutabili dalla nascita con un fonendoscopio, che permettono la diagnosi clinica di malattia:

- 1) Ampliamento del volume interstiziale (Riflesso Ureterale “in toto”; nella pratica si valuta il solo Riflesso Ureterale medio. Nel sano l'intensità di questo riflesso è inferiore a 1 cm.
- 2) Fluttuazioni caotico-deterministiche dell'uretere medio (nel sano, l'uretere fluttua 6 volte al minuto, espressione della fluttuazione del suo volume, dipendente dalle oscillazioni dei capillari nutrizionali).
- 3) Intensità della riduzione del Riflesso Ureterale “in toto” durante pressione intensissima (1,500 dyne/cm²) applicata sui relativi *trigger points*. Nel sano, la pressione intensissima fa scomparire il riflesso ureterale medio, mentre la riduzione della intensità del riflesso è inversamente proporzionale alla gravità delle locali alterazioni. Infatti, esclusivamente in caso di Amiloidosi manifesta il calibro dell'uretere rimane immutato, svolgendo una parte centrale nella diagnosi e diagnosi differenziale.
- 4) Tipo e grado di Attivazione Microcircolatoria nei sistemi biologici sede di depositi amiloidei. Un ruolo diagnostico centrale è svolto dalla velocità della dilatazione del cuore periferico, secondo Claudio Allegra, cioè piccole arterie e arteriole, secondo Hammersen. Nel sano questo tempo è inferiore a 2 sec., sale a 3-4 sec. nella dilatazione dell'interstizio nelle isole di Langherans nel DM (1-3), aumenta a 5-6 sec. nell'AD e nel Parkinson, ed infine raggiunge i massimi valori – superiori a 6 sec. - nelle varie forme di Amiloidosi. La pressione digitale lieve, 350 dyne/cm², applicata sopra i *trigger-points* dei tessuti sofferenti a causa dell'amiloidosi, mostra un tipico ed intenso prolungamento (4-6 sec. in relazione alla gravità dell'Amiloidosi) della seconda fase che precede l'inizio delle fluttuazioni del Riflesso Ureterale Superiore: NN = 3sec.

Questo segno è di notevole valore diagnostico. Non l'ho mai osservato in altre patologie.

Bibliografia.

1) Sergio Stagnaro (2015). LA VALUTAZIONE SEMEIOLOGICA-BIOFISICA-QUANTISTICA DELL'INTERSTIZIO. L'AMILOIDE INSULARE NELLA DIAGNOSI DEL DIABETE MELLITO TIPO I. www.sisbq.org, <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/amiloidesbq.pdf>

2) Sergio Stagnaro (2019). L' Interstizio di Comel svolge un Ruolo centrale in Biologia. La Melatonina endogena partecipa alla Regolazione interstiziale. <http://www.sisbq.org/.../5/6/8/7/5687930/intestiziacomel.pdf>

5) Sergio Stagnaro (2018). Il segno di Giuseppe nella diagnosi del diabete mellito tipo 1 e 2 a partire dalla nascita. <http://www.sisbq.org/.../5/6/8/7/5687930/segnodigiuseppe.pdf>

- 6) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Microangiologia clinica della ipertrofia prostatica benigna. Ruolo patogenetico delle modificazioni del sistema microvascolotessutale valutate con la Semeiotica Biofisica. Acta Cardiol. Medit. 14, 21, 1986.
- 7) **Sergio Stagnaro.** Introduzione alla Microangiologia Clinica 10 dicembre 2011. www.sisbq.org, http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/mc_intro.pdf
- 8) **Sergio Stagnaro - Marina Neri Stagnaro.** Microangiologia Clinica. A cura di Simone Caramel. e-book, www.sisbq.org, 2016. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/microangiologiaclinicasbq2016.pdf>
- 9) **Sergio Stagnaro.** Da Cesare Lombroso al "Cervello Criminale" della Microangiologia Clinica.2017. <https://sergiostagnaro.wordpress.com/2017/10/16/da-cesare-lombroso-al-cervello-criminale-della-microangiologia-clinica/>
- 10) **Sergio Stagnaro.** Aneurisma Aortico Addominale: Microangiologia Clinica e Connettomologia SBQ nella Diagnosi e nel Monitoraggio Terapeutico.2017. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/aaaconnettomologia.pdf> ;
<https://dabpensiero.wordpress.com/2018/12/29/aneurisma-aortico-addominale-microangiologia-clinica-e-connettomologia-sbq-nella-diagnosi-e-nel-monitoraggio-terapeutico/>
- 11) **Sergio Stagnaro.** Compendio di Microangiologia Clinica, Connettomologia Neuronale e Non-Neuronale, Reali Rischi Congeniti, base della Prevenzione Pre-Primaria e Primaria, secondo la Semeiotica Biofisica Quantistica. **2018.** http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/compendio_mc.pdf
- 12) **Sergio Stagnaro.** Microangiologia Clinica della Sindrome di Gilbert e dell'Anemia Emolitica. Ruolo Diagnostico della *Low Grade Chronic Inflammation*, valutata clinicamente col Segno dell'Infiammazione. 2019. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/gilbert.pdf>
- 13) **Sergio Stagnaro.** Microangiologia Clinica: Diagnosi tempestiva, facile e rapida della Malattia di Alzheimer a partire dal suo Reale Rischio Congenito mediante la Valutazione della Microcircolazione Ippocampale di base e dopo il Test Di Secrezione Del Picco Acuto Insulinemico. <https://sergiostagnaro.wordpress.com/2019/04/11/microangiologia-clinica-diagnosi-tempestiva-facile-e-rapida-della-malattia-di-alzheimer-a-partire-dal-suo-reale-rischio-congenito-mediante-la-valutazione-della-microcircolazione-ippocampale-di-base/>
- 14) **Sergio Stagnaro - Marina Neri Stagnaro.** Microangiologia Clinica. A cura di Simone Caramel. e-book, www.sisbq.org, 2016. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/microangiologiaclinicasbq2016.pdf>
- 15) **Sergio Stagnaro. Clinical Microangiology,** <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/index.htm> **Articolo: Biophysical-Semeiotic Clinical Microangiology of Endoarterial Blocking Devices.**http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/common_eng.htm
- 16) **Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli.** L'Esperimento di Lory. Scienza e Conoscenza, N° 23, 13 Marzo 2008. <http://www.scienzaeconoscenza.it/articolo.php?id=17775>
- 17) **Sergio Stagnaro.** Semeiotica Biofisica Quantistica. Nuovi Orizzonti della Diagnostica Fisica. www.sisbq.org, 5 Dicembre 2011. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/sbqnuoviorizzontidiagnosimedica.pdf>
- 18) **Stagnaro Sergio.** Diagnostica Psicocinetica, Evoluzione della Semeiotica Biofisica Quantistica. 30 maggio 2009, URLs: <http://www.altrogiornale.org/news.php?extend.4823>; <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Biografia.htm> ; <http://xoomer.virgilio.it/piazzetta/professione/professione.htm>; <http://fai.informazione.it/>

search.aspx?whclau=quantistica+; <http://ilfattorec.forumfree.net/?t=40120464&view=getlastpost#lastpost>

- 19) **Stagnaro Sergio.** La Diagnostica Psicocinetica migliora l'Esame Obiettivo. www.altrogiornale.org, <http://www.altrogiornale.org/news.php?extend.4889>; <http://www.nonapritequelportale.com/?q=la-psicocinesi-esiste-funziona>; <http://unlocktor.altervista.org/forum/viewtopic.php?t=1192&start=0&postdays=0&postorder=asc&highlight=&sid=af35aa98b69d6f08d116f65d34b55827>; http://www.spaziamente.com/articoli/La_semeiotica_biofisica_quantistica_corroborala_psicocinesi.pdf
- 20) **Sergio Stagnaro.** Dall'Esperimento di Lory alla Diagnostica Psicocinetica. Ruolo fondamentale della Realtà Non Locale in Biologia. https://www.ariannaeditrice.it/articolo.php?id_articolo=29958
- 21) **Sergio Stagnaro.** La Semeiotica Biofisica Quantistica corrobora la Diagnostica Psicocinetica. Giugno 2009. www.spaziamente.com. http://www.spaziamente.com/articoli/La_semeiotica_biofisica_quantistica_corroborala_psicocinesi.pdf
- 22) **Sergio Stagnaro.** Diagnostica Psicocinetica: l'Evidenza sperimentale dimostra che la Mente modifica sia la Materia sia la Energia Informazione. 28 Luglio 2010, www.liquidarea.com, <http://www.liquidarea.com/2010/07/diagnostica-psicocinetica-l%E2%80%99evidenza-sperimentale-dimostra-che-la-mente-modifica-sia-la-materia-sia-la-energia-informazione/>
- 23) **Sergio Stagnaro.** Psychokinetic Diagnostics, Quantum Biophysica Semeiotics Evolution. <http://sciphu.com/>, 12 March 2010, <http://sciphu.com/2010/03/psychokinetic-diagnostics-quantum.html> and <http://www.shiphusemeiotics.com-stagnaro.blogspot.com/2010/03/psychokinetic-diagnostics-quantum.html>
- 24) **Sergio Stagnaro.** Psychokinetic Diagnosis and two Dimensions of Time, T1 and T2. <http://www.sci-vox.com>, 23 August, 2010. <http://www.sci-vox.com/stories/submit.html>
- 25) **Sergio Stagnaro.** Psychokinetic Diagnostics. Mind, Matter and Energy-Information. <http://www.sci-vox.com>, 16 September, 2010. <http://www.sci-vox.com/stories/story/2010-09-16psychokinetic+diagnostics.+mind%2C+matter+and+energy-information..html>
- 26) **Sergio Stagnaro.** PSYCHOKINETIC DIAGNOSTICS, QUANTUM-BIOPHYSICAL-SEMEIOTICS EVOLUTION. *Journal of Quantum Biophysical Semeiotic Society*. http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/psychokineticdiagnostics_qbsevolution.pdf