

## ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

# Καρδιακή άμυλοείδωση από έναπόθεση Τρανσθυρετίνης (ATTR) πρωτοεκδηλούμενη ως σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια τής μιτροειδούς βαλβίδος.

✦ **Ήλιος Κ. Καραμπίνος, MD, PhD**

*Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών*

**Παναγιώτα Γ. Κωστάκη, MD**

*Έπιμελήτρια Γ' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών*

**Νικόλαος Α. Αλεξόπουλος, MD, PhD**

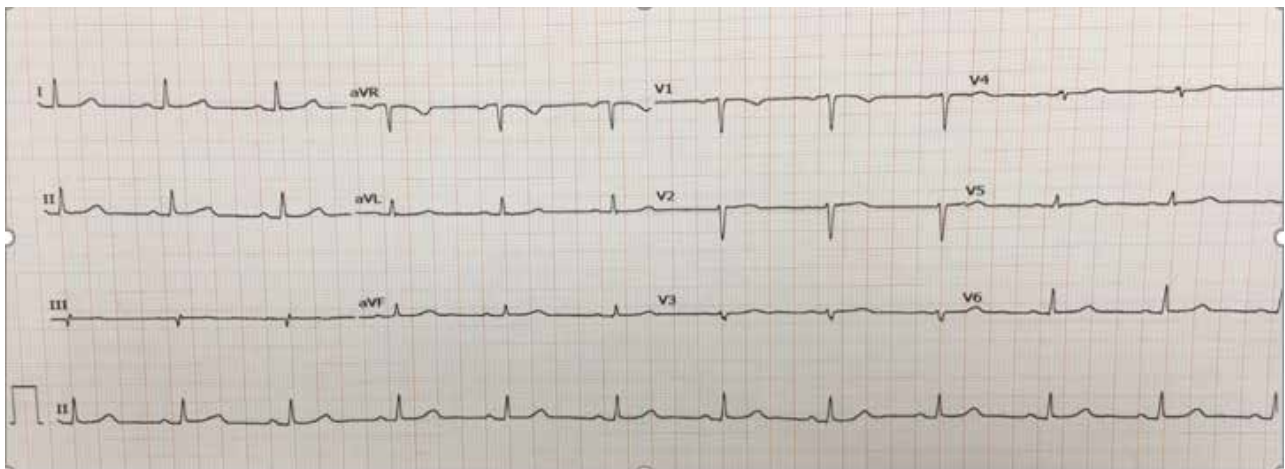
*Έπιμελητής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών*

**Άναστάσιος Κ. Παπαδόπουλος, MD**

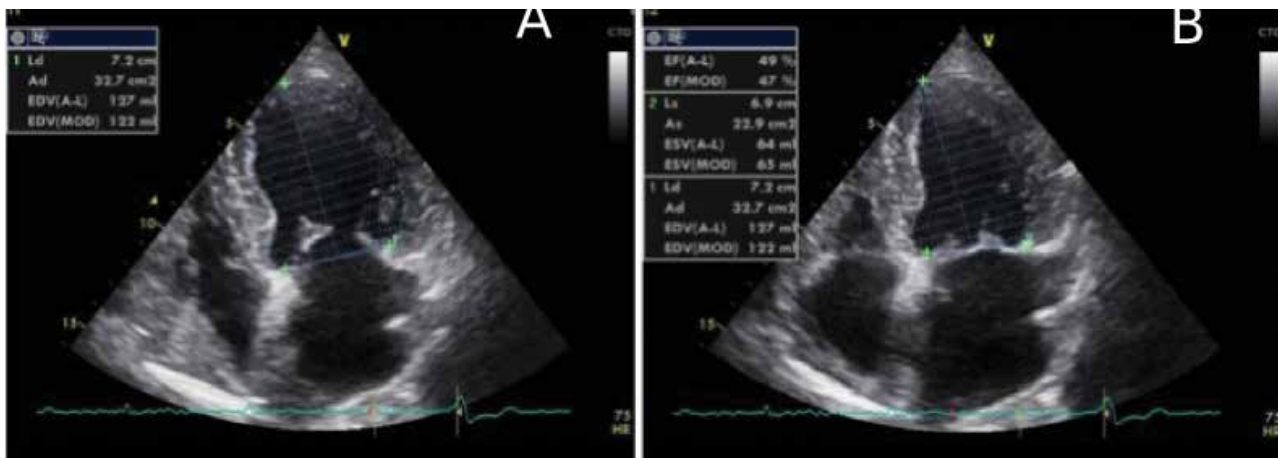
*Άναπλ. Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών*

**Α**σθενής, γυναίκα 70 ετών, με άτομικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης από 10ετία, καλώς ρυθμιζόμενη με όλμεσαρτάνη/ύδροχλωροθειαζίδη (20/12.5 mg) ήμερησίως, εμφανίζει δύσπνοια

ελάχιστης προσπάθειας, λειτουργικής κλάσης NYHA II-III από 3μήνου. Σε πρόσφατη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διαπιστώθηκε σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος και έπηρε-



**Εικόνα 1.** Ήλεκτροκαρδιογράφημα: σημειώνεται ή παρουσία χαμηλών R στις προκάρδιες άπαγωγές, καθώς και στις aVL, aVf . Χαμηλά είναι επίσης τὰ συμπλέγματα QRS στις V3-V5, III, aVf άπαγωγές.



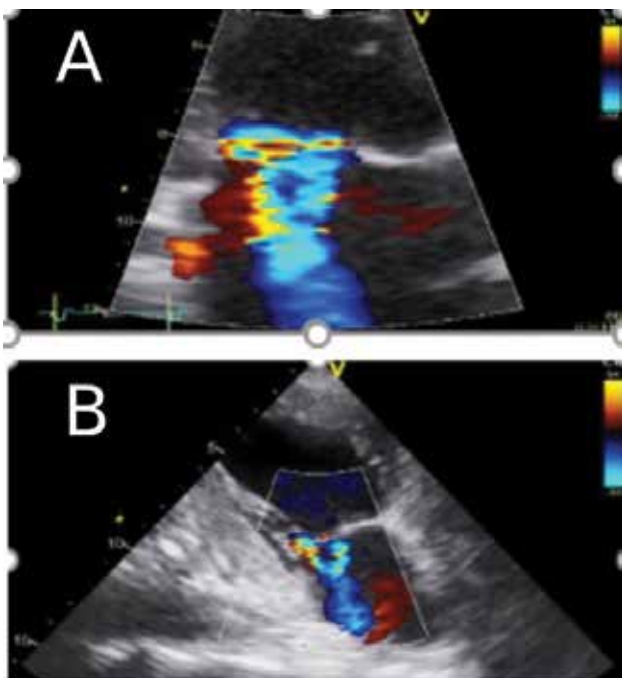
**Εικόνα 2.** Απεικονίζεται ήχοκαρδιογραφικά ή άριστερή κοιλία, ήπιως διατεταμένη, με μικρή αύξηση τών τελοδιαστολικών (A) και τών τελοσυστολικών της (B) όγκων και με ήπια συγκεντρική υπερτροφία τών τοιχωμάτων, με λαμπυρίζουσα (sparkling) όψη μυοκαρδίου: LVEDD=58 mm, LVEDS=41 mm, IVS=16 mm, PW=15 mm, EDV=127 ml, ESV=65 ml, EF=49%.

ασμένη συστολική απόδοση άριστερής κοιλίας. Ό θεράπων καρδιολόγος της, άφου προσέθεσε στην άγωγή φουροσεμίδα 40 mg ήμερησίως, για την άντιμετώπιση τής δύσπνοιας, συνέστησε χειρουργική άντικατάσταση τής άνεπαρκούς μιτροειδούς

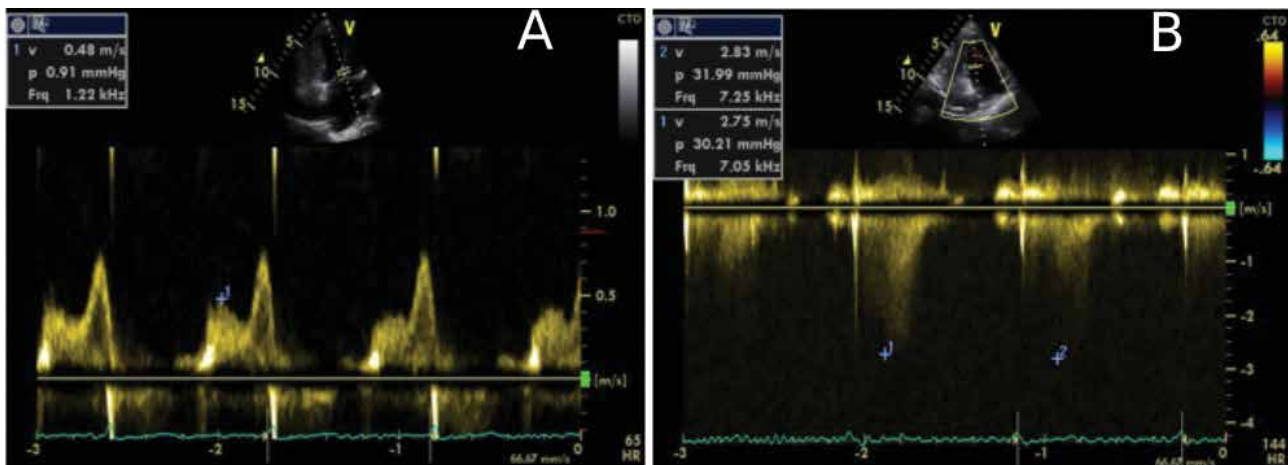
βαλβίδος. Έτσι, ύποβλήθηκε σε προεγχειρητικό στεφανιογραφικό έλεγχο, ό όποιος άνέδειξε στεφανιαίες άρτηριές χωρίς σημαντικές στενώσεις.

Έν συνεχεία, ή άσθενής παραπέμφθηκε στο Νοσοκομείο μας για καρδιοχειρουργική άντιμετώπιση. Κλινικά, ή άρτηριακή της πίεση μετρήθηκε 110/70 mmHg, ό κορεσμός όξυγόνου ήταν 97% , και άπό την άκρόαση καρδιάς έπισημάνθηκε συστολικό φύσημα 2/6 στην κορυφή τής άριστερής κοιλίας, ένω δέν παρατηρήθηκαν σημεία καρδιακής συμφοράρησης. Σνάμα ή άσθενής δήλωνε σημαντικά βελτιωμένη μετά την έναρξη τής φουροσεμίδης. Ό έργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας κατά την είσαγωγή δέν άνέδειξε άξιόλογα παθολογικά εύρήματα, πλην αύξημένων τιμών BNP=820 ng/ml. Έπισυνάπτεται τό ήλεκτροκαρδιογράφημα τής άσθενούς (Εικόνα 1) .

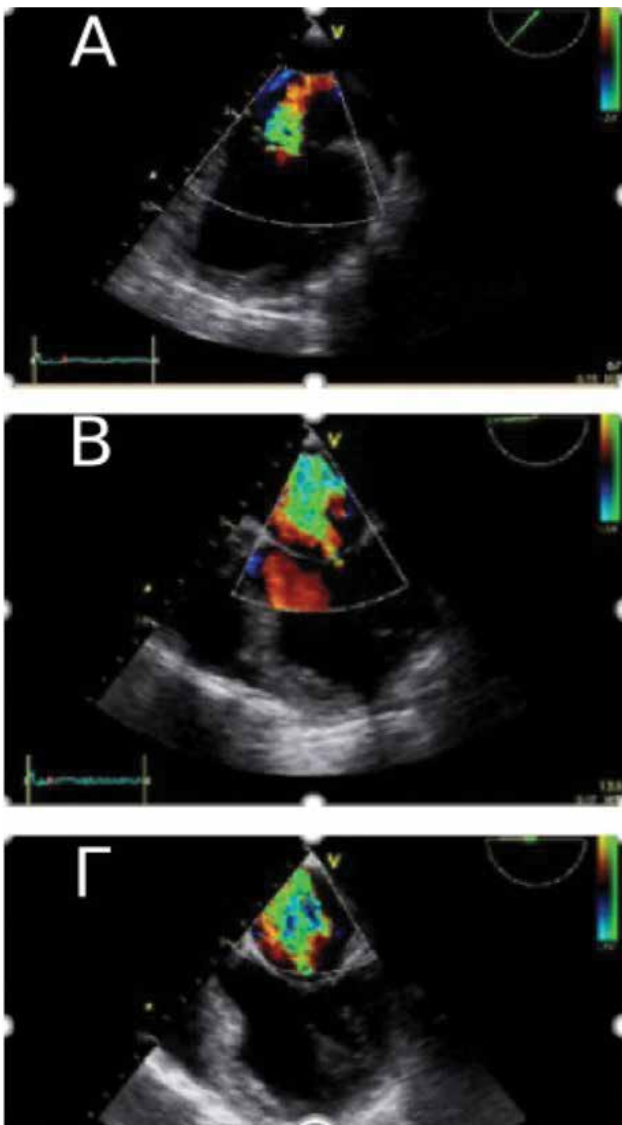
Στά πλαίσια καλύτερου σχεδιασμού του προγραμματισμένου της χειρουργείου, ζητήθηκε διοισοφάγιο ύπερηχοκαρδιογράφημα για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού άνεπάρκειας τής βαλβίδος. Άπό τή διαθωρακική μελέτη, ή όποία πάντα προηγείται κάθε διοισοφάγιας στο Νοσοκομείο μας, ή άριστερή κοιλία ήταν ήπιως διατεταμένη, με μικρή αύξηση τών τελοδιαστολικών και τελοσυστολικών της όγκων και με ήπια συγκεντρική υπερτροφία τών τοιχωμάτων, με λαμπυρίζουσα (sparkling) όψη μυοκαρδίου (Εικόνα 2A και 2B, άντιστοιχως). Η συστολική άπόδοση τής άριστερής κοιλίας ύπολογίσθηκε ήπιως έπηρεασμένη με EF 50%, χωρίς τμηματικές



**Εικόνα 3.** Ηχοκαρδιογραφική έκτίμηση τής άνεπάρκειας τής μιτροειδούς βαλβίδος με τό έγχρωμο doppler, τροποποιημένη τομή 3 κοιλοτήτων (A) με μεγέθυνση (zoom) και 2 κοιλοτήτων (B): μετρίου προς σημαντικό βαθμού άνεπάρκεια τής βαλβίδος.



**Εικόνα 4.** Ήχοκαρδιογραφία Doppler: Το σήμα της διαμυροειδικής ροής ανέδειξε  $E/A < 0,8$  με  $E < 50$  cm/sec ένδεικτικό παρατεταμένης χάλασης (A), ενώ η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία υπολογίστηκε 40 mmHg (B).

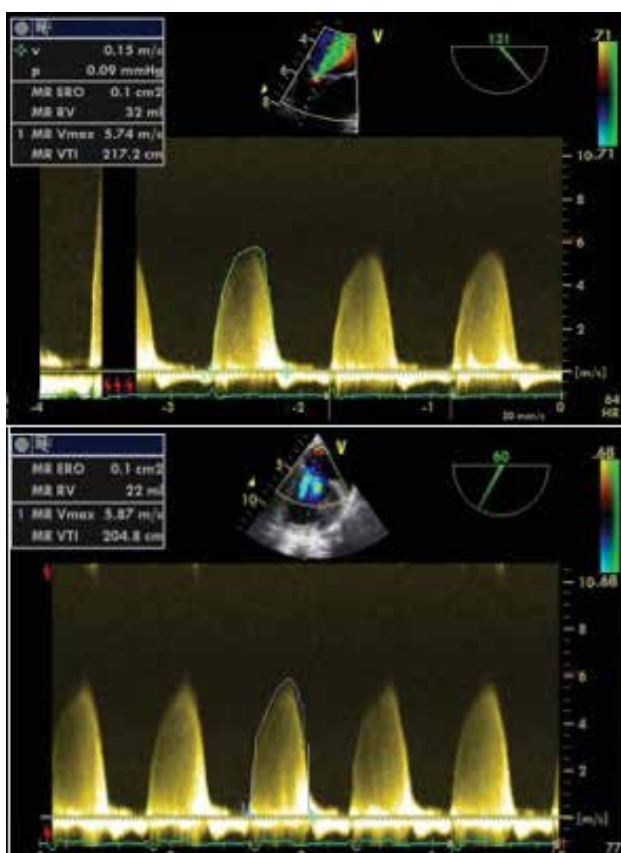


διαταραχές της πάχυνσης. Η δεξιά κοιλία έμφανίσθηκε και αυτή με ήπια πάχυνση των τοιχωμάτων της. Ο άριστος κόλπος ήταν ήπιως διατεταμένος και ο μιτροειδικός δακτύλιος μετρήθηκε ελαφρώς διατεταμένος 41 χιλ. Διαπιστώθηκε ότι η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος, έκτιμώμενη άδρα με το έγχρωμο doppler, ήταν μετρίου βαθμού (Εικόνα 3). Οί μιτροειδικές γλωχίνες εμφάνιζονταν με έκφυση και πάχυνση, χωρίς σαφή εικόνα ρήξης, ενώ η κίνησή τους περιοριζόταν κατά τη συστολή, λόγω ύψλης συγκράτησης και των δύο γλωχίνων, με συνέπεια περιορισμό στη σύγκλισή τους. Η εικόνα αυτή ήταν συμβατή με δευτεροπαθή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος. Το σήμα της διαμυροειδικής ροής ανέδειξε  $E/A < 0,8$  με  $E < 50$  cm/sec, ένδεικτικό παρατεταμένης χάλασης, ήτοι διαστολικής δυσλειτουργίας τύπου I (Εικόνα 4A), ενώ η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία υπολογίστηκε 40 mmHg (Εικόνα 4B).

Έν συνεχεία, προχωρώντας στη διοισοφαγιο μελέτη, έπιβεβαιώθηκαν τα εύρηματα της διαθωρακικής περι δευτεροπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς (Εικόνα 5). Στις μεσοοισοφαγικές τομές στη «διασχί-

**Εικόνα 5.** Διοισοφαγίος μελέτη, έγχρωμο Doppler.

A: Μεσοοισοφαγική τομή «διασχισμακή» προβολή (bicommissural): διαπιστώνεται ή παρουσία διπλού πίδακα ανεπάρκειας της μιτροειδούς, χωρίς εικόνα «όπτης» (cleft). B: Μεσοοισοφαγική τομή 4 κοιλοτήτων Γ: «Βαθιά» Μεσοοισοφαγική τομή 4 κοιλοτήτων.

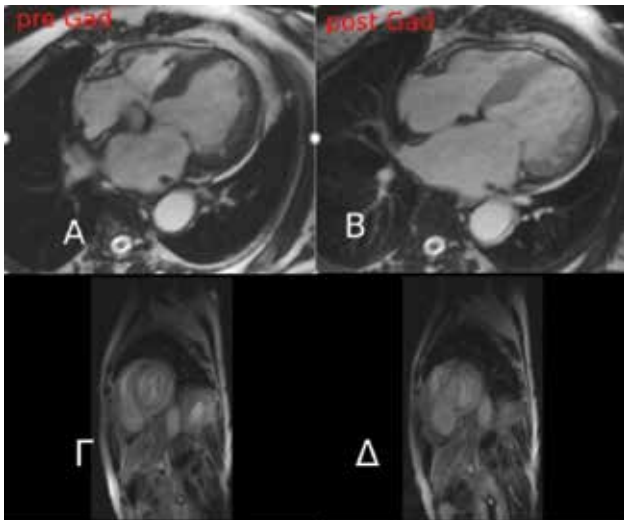


**Εικόνα 6.** Διοισοφάγιος μελέτη, παλμικό Doppler. Ποσοτικός προσδιορισμός του παλινδρομούντος όγκου αίματος, με τη μέθοδο ύπολογισμού του έμβασου της έγγυς ίσοσταχούς επιφάνειας-PISA, σε καθένα πίδακα ξεχωριστά. Μολονότι, βάσει τών κατευθυντηρίων όδηγιών 2013 από την Ευρωπαϊκή Έταιρία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης, δεν είναι απόλυτως όρθη ή χρήση της μεθόδου PISA σε δύο πίδακες παλινδρόμησης, στη συγκεκριμένη περίπτωση εφαρμόστηκε, διότι τεχνικά ήταν πολύ ξεκάθαρο και εύκολο. A: ERO 1=0,2 cm<sup>2</sup>, RV 1=32 ml B: ERO 2=0,1 cm<sup>2</sup>, RV 2=22 ml. ERO: Δραστικό Στόμιο Άνεπάρκειας, RV: Παλινδρομούν Όγκος Αίματος.

σμακή» προβολή (bicommissural) από το έγχρωμο Doppler διαπιστώνεται ή παρουσία διπλού πίδακα άνεπάρκειας της μιτροειδούς, χωρίς εικόνα «όπης» (cleft) (Εικόνα 5A). Έγινε προσπάθεια ποσοτικού προσδιορισμού του παλινδρομούντος όγκου αίματος, με τη μέθοδο ύπολογισμού του έμβασου της έγγυς ίσοσταχούς επιφάνειας-PISA, σε καθένα πίδακα ξεχωριστά. Μολονότι, βάσει τών κατευθυντηρίων όδηγιών 2013 από την Ευρωπαϊκή Έταιρία Καρδι-

αγγειακής Απεικόνισης<sup>1</sup>, δεν είναι απόλυτως όρθη ή χρήση της μεθόδου PISA σε δύο πίδακες παλινδρόμησης, στη συγκεκριμένη περίπτωση εφαρμόστηκε, αφενός διότι τεχνικά ήταν πολύ ξεκάθαρο και εύκολο, αφετέρου προκειμένου να σταθμισθεί καλύτερα ή πραγματική βαρύτητα της μιτροειδικής άνεπάρκειας. Ό συνολικός παλινδρομούν όγκος αίματος εντός του άριστερου κόλπου κατά τη συστολή ύπολογίστηκε 54 ml, ένδεικτικός μετρίου προς σημαντικό βαθμού βαλβιδικής άνεπάρκειας (Εικόνα 6 A και B).

Η άρχική πρόθεση του θεράποντος ίατρού ήταν να αντιμετωπίσει μία συμπτωματική, σοβαρού βαθμού άνεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος, ή οποία θεωρήθηκε πρωτοπαθούς άρχης. Όμως, τόσο ή διαθωρακική όσο και ή διοισοφάγιος μελέτη, που διενεργήθηκε στην κλινική μας, δεν άποκάλυψε καμία πρωτοπαθή παθοφυσιολογία της άνεπάρκειας, αλλά, αντίθετα, κατέδειξε σαφώς, ότι ή βαλβιδοπάθεια θα έπρεπε να άποδοθεί σε διαταραχή τών μυοκαρδιακών τοιχωμάτων και του δακτυλίου, ή οποία αλλοιώνει τη φυσιολογική άνατομία της βαλβίδος στο χώρο. Έτσι, τò γεγονός ότι ή άνεπάρκεια της μιτροειδούς ήταν δευτεροπαθούς άρχης, άνεξάρτητα του βαθμού της άνεπάρκειας - στην πραγματικότητα δείχθηκε ότι ή βαρύτητα της άνεπάρκειας μετά τη χορήγηση διουρητικών ήταν μάλλον μετρίου προς σημαντικό βαθμού και ή άσθενής είχε βελτιωθεί κλινικά- ήταν ό βασικός λόγος να προτείνουμε άκύρωση του χειρουργείου και περαιτέρω, διερεύνηση. Προβληματίσε, ποιό θα ήταν τò πιθανό πλάνο έπιδιόρθωσης της μιτροειδούς, δεδομένου ότι ή τοποθέτηση ένός δακτυλίου πιθανότερα δεν θα έλυσε τò πρόβλημα της άνεπάρκειας, καθώς ό κυριότερος μηχανισμός της μιτροειδικής άνεπάρκειας ήταν ή ύψηλή συγκράτηση τών γλωχίνων. Φυσικά, βάσει τών κατευθυντηρίων όδηγιών για τήν αντιμετώπιση τών βαλβιδοπαθειών από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία 2017<sup>2</sup>, προφανώς ή άντικατάσταση της βαλβίδος δεν θα ήταν μία εύκόλως προτεινόμενη έπιλογή σε κάθε περίπτωση δευτεροπαθούς άνεπάρκειας. Η μιτροειδική άνεπάρκεια, θεωρητικά, θα μπορούσε να ήταν άπότοκος ύπερτασικής μυοκαρδιοπάθειας, όμως, ή άρτηριακή πίεση άναφέρθηκε καλώς ρυθμιζόμενη. Πάντως, άκόμη και σε αύτη τήν περίπτωση, ή βελτιστοποίηση της άντιυπερτασικής άγωγής μαζί



**Εικόνα 7.** Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς. Α: πρὸ τῆς χορήγησης γαδολίνιου. Β: μετὰ χορήγηση γαδολίνιου. Γ,Δ: Μετὰ τὴ χορήγηση τῆς παραμαγνητικῆς οὐσίας, στὶς εἰκόνας καθυστερημένης λήψης, παρατηρεῖται αὐξημένη ἔνταση σήματος, ἰδίως στὴν ὑπενδοκαρδιακὴ στιβάδα, σὲ βασικὰ καὶ μέσα τμήματα στοῦ μυοκάρδιου τῆς ἀριστερῆς καὶ δεξιᾶς κοιλίας, καθὼς καὶ στοὺς θηλοειδεῖς μύες.

μὲ θεραπεία τῆς καρδιακῆς ἀνεπάρκειας θὰ ἦταν ἡ ἐνδεδεδειγμένη ἀντιμετώπιση καὶ ὄχι ἡ τακτικὴ τοῦ χειρουργείου. Ἕνα ἄλλο σενάριο θὰ περιελάμβανε τὴ μιτροειδικὴ ἀνεπάρκεια ὡς δυναμικὴ, ἥτοι μεταβαλλόμενης βαρύτητας, συνεπεία ἰσχαιμίας τοῦ μυοκαρδίου. Μία τέτοια περίπτωση ὅμως ἀποκλείστηκε, ἀφοῦ ἡ στεφανιογραφία ἦταν ἀρνητικὴ γιὰ στεφανιαία νόσο κατὰ τὸν διενεργηθέντα προεγχειρητικὸ ἔλεγχο.

Ἀναζητώντας περισσότερες ἔμμεσες πληροφορίες γιὰ τὰ ἱστικὰ χαρακτηριστικὰ τοῦ «λαμπυρίζοντος» μυοκαρδίου, ἔγινε μαγνητικὴ τομογραφία καρδιάς μὲ γαδολίνιο, ἡ ὁποία ἐπιβεβαίωσε τὴν ὑπόψια διηθητικοῦ νοσήματος μυοκαρδίου (Εικόνα 7). Μετὰ τὴ χορήγηση τῆς παραμαγνητικῆς οὐσίας (Εικόνα 7Β), στὶς εἰκόνας καθυστερημένης λήψης (Εικόνα 7Γ καὶ 7Δ) παρατηρεῖται αὐξημένη ἔνταση σήματος, ἰδίως στὴν ὑπενδοκαρδιακὴ στιβάδα, σὲ βασικὰ καὶ μέσα τμήματα. Δίδεται, ἐπίσης, ἡ ἐντύπωση αὐξημένης ἔντασης σήματος καὶ στοὺς κόλπους.

Κατόπιν τούτου τεκμηριώθηκε ἡ διάγνωση τῆς διηθητικῆς νόσου καὶ λαμβανομένου ὑπ' ὄψιν καὶ

τοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφήματος ἀποκλείστηκε ἡ ὑπερτροφικὴ μυοκαρδιοπάθεια. Ἀναφορικὰ μὲ τὴν παθοφυσιολογία τῆς μιτροειδικῆς ἀνεπάρκειας εἶναι κυρίως δευτεροπαθῆς, κατὰ τὴν ταξινόμηση Carpentier τύπου IIIΒ καὶ θὰ πρέπει νὰ ἀποδοθεῖ στὴ διήθηση τῶν θηλοειδῶν μυῶν, ἡ ὁποία περιορίζει τὴν κίνηση τῶν γλωχίνων στὴ συστολὴ καὶ ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ὑψηλὴ συγκράτηση τῶν γλωχίνων καὶ τὴν ἀτελὴ συστολική τους σύγκλιση. Ἐπιπρόσθετα, συνυπάρχει διήθηση καὶ πάχυνση τῶν μιτροειδικῶν γλωχίνων, ἐμποδίζοντας περαιτέρω τὴν ἀπρόσκοπτη κίνηση καὶ σύγκλισή τους. Ὡς γνωστόν, βάσει τῶν κατευθυντήριων ὁδηγιῶν τῆς Εὐρωπαϊκῆς Καρδιολογικῆς Ἑταιρείας<sup>2</sup>, στὴ δευτεροπαθῆ ἀνεπάρκεια μιτροειδοῦς δὲν ἔχει θέση τὸ χειρουργεῖο, παρεκτὸς ἂν ἡ ἀνεπάρκεια εἶναι ἰσχαιμικῆς ἀρχῆς καὶ πρόκειται νὰ διενεργηθεῖ ἀορτοστεφανιαία παράκαμψη, κάτι ποὺ ἐδῶ δὲν ἰσχύει, καθὼς ἡ στεφανιογραφία ἀνέδειξε στεφανιαῖες ἀρτηρίες χωρὶς σημαντικὲς στενώσεις, ὅπως ἤδη ἀναφέρθηκε.

Ὑποπτευόμενοι τὴν πρωτοπαθῆ καρδιακὴ ἀμυλοείδωση, ζητήθηκε ἀπὸ τὴν ἀσθενὴ συμπληρωματικὸς ἐργαστηριακὸς ἔλεγχος, μὲ ἠλεκτροφόρηση καὶ ἀνοσοκαθήλωση ἀνοσοσφαιρινῶν ὁροῦ καὶ οὖρων, οἱ ὁποῖες ἦσαν ἀρνητικὲς γιὰ παρουσία ἐλαφρῶν ἀλύσεων ἀνοσοσφαιρινῶν. Κατὰ συνέπεια, βάσει τῶν τελευταίων κατευθυντηρίων ὁδηγιῶν γιὰ τὴ διαχείριση τῶν ἀσθενῶν μὲ περιοριστικὴ μυοκαρδιοπάθεια<sup>3</sup> ἀπὸ τὴν Εὐρωπαϊκὴ Ἑταιρεία Καρδιαγγειακῆς Ἀπεικόνισης 2017, συνεστήθη καὶ ἔγινε σπινθηρογράφημα ὀστῶν μὲ Tc <sup>99</sup>DPD, τὸ ὁποῖο ἦταν ἐνδεικτικὸ καρδιακῆς ἀμυλοείδωσης ἀπὸ τρανσθουρετίνη -ATTR. Ἀκολούθησε βιοψία ὀρθοῦ, ἡ ὁποία ἐπιβεβαίωσε τὴ διάγνωση. Τὸ χειρουργεῖο καρδιάς ματαιώθηκε διαπαντὸς καὶ ἡ ἀσθενὴς εἶναι ἔκτοτε ὑπὸ παρακολούθησης σὲ ἐξειδικευμένο κέντρο. Λαμβάνει ἀγωγή καρδιακῆς ἀνεπάρκειας καὶ ἕνα χρόνο μετὰ, τὸ λειτουργικὸ τῆς στάδιο εἶναι NYHA II, μὲ τὴν ὑπερηχοκαρδιογραφικὴ τῆς εἰκόνα νὰ παραμένει πρακτικὰ ἀμετάβλητη.

### Συζήτηση

Περιοριστικὲς Μυοκαρδιοπάθειες (Restrictive Cardiomyopathies) ὀρίζονται<sup>3</sup> ἐκείνες οἱ μυοκαρδιοπάθειες μὲ περιοριστικὴ φυσιολογία, ὅπου ἡ

ἀριστερή κοιλία χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ή μειωμένο τελοδιαστολικό όγκο, φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική συστολική απόδοση και σχεδόν φυσιολογικό πάχος τοιχωμάτων αυτής. Οί μυοκαρδιοπάθειες αυτές χαρακτηρίζονται από αύξημένες πιέσεις πλήρωσης της ἀριστερής κοιλίας, με εικόνα περιοριστικής φυσιολογίας, όπου το σήμα της διαμιτροειδικής Doppler ροής είναι χαρακτηριστικό, με το λόγο του διαστολικού κύματος E προς το κύμα A να είναι  $E/A \geq 2$ . Ο χρόνος επιβράδυνσης (deceleration time) της διαμιτροειδικής ροής του κύματος E είναι  $E_{dec} \leq 150$  ms. Στη συγκεκριμένη ασθενή, βέβαια, αυτό το πρότυπο διαμιτροειδικής ροής απουσιάζει, πιθανότερα διότι έχει προηγηθεί έπαρκους διουρητική άγωγή και ο λόγος E/A είναι παραδόξως <1, με το χρόνο επιβράδυνσης του E να είναι >150 ms.

Από παθοφυσιολογικής απόψεως οι περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες είναι δύο ειδών: α) τα διηθητικά και τα νοσήματα απόθηκευσης (infiltrative and storage diseases), β) τα άποφρακτικά -ένδομυοκαρδιακά νοσήματα. Σχετικά με την ταξινόμηση, ο Παγκόσμιος Όργανισμός Υγείας<sup>4</sup> έχει τη φιλοσοφία να διακρίνει γενικά τις μυοκαρδιοπάθειες σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς, ανάλογα αν το αίτιο είναι άγνωστο ή αυστηρά μυοκαρδιακής άρχης (πρωτοπαθείς) ή όχι. Από την άλλη μεριά, η Άμερικανική Καρδιολογική Έταιρεία (AHA)<sup>5</sup> προτείνει τη διάκριση σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς, όμως με διαφορετική φιλοσοφία: ανάλογα αν προσβάλλεται μόνο ή κυρίως το μυοκάρδιο (πρωτοπαθείς) ή όχι. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία<sup>3,6</sup>, αναγνωρίζοντας την έμπλοκή πολλών νέων γονιδίων στην παθοφυσιολογία πολλών μυοκαρδιοπαθειών, ταξινομεί τις περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες σε οίκογενείς -γενετικώς καθοριζόμενες- και μη οίκογενείς- μη γενετικώς καθοριζόμενες.

Η καρδιακή άμυλοείδωση<sup>7,8</sup> είναι το συνηθέστερο αίτιο περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας (άλλα αίτια: σαρκοείδωση, αίμοχρωμάτωση, N. Fabry, έναπόθεση γλυκογόνου, έλαστικό ψευδοξάνθωμα, ήωσινοφιλική μυοκαρδιοπάθεια, συστηματική σκλήρυνση, ιδιοπαθής περιοριστική/πρωτοπαθής μυοκαρδιοπάθεια, μετακτινική). Η καρδιακή άμυλοείδωση κατατάσσεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Έταιρεία<sup>3,6</sup>, όπως

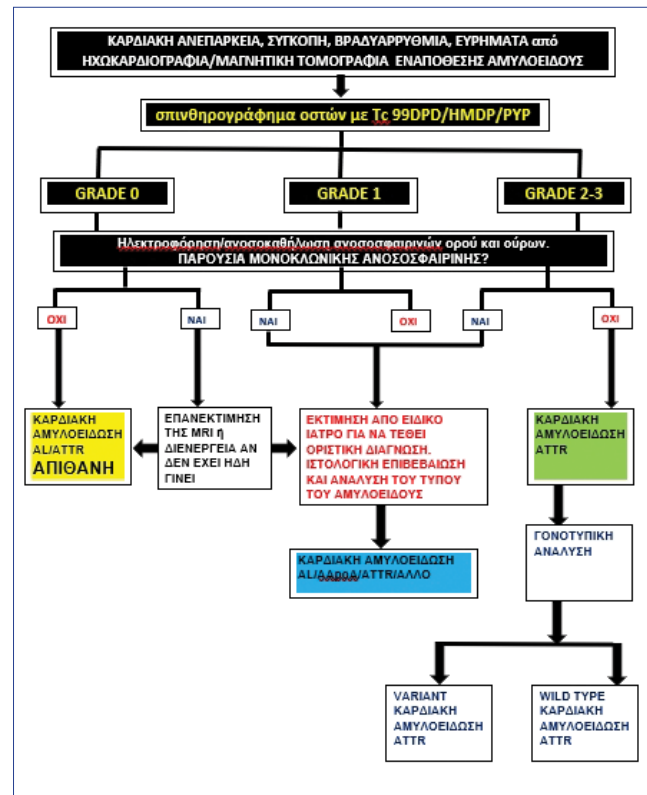
ήδη αναφέρθηκε, σε δυο μεγάλες κατηγορίες: γενετικώς καθοριζόμενη/οίκογενής από τρανσθυρετίνη (ATTR) και μη-γενετικώς καθοριζόμενη /μη-οίκογενής (έλαφρών άλύσεων AL/προαλβουμίνης, γεροντική άμυλοείδωση). Στη μη γενετικώς καθοριζόμενη AL άμυλοείδωση από έναπόθεση έλαφρών άλύσεων, ή παραπρωτεΐνη παράγεται από μονοκλωνικό πληθυσμό πλασματοκυττάρων (π.χ.: πολλαπλού μύλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldstrom, λέμφωμα, χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία). Η καρδιακή συμμετοχή άπαντάται στο 50% των ασθενών με AL άμυλοείδωση, ενώ <5% αυτών θα έχει μόνο καρδιακή έναπόθεση παραπρωτεΐνης. Η καρδιακή συμμετοχή είναι σπάνια και με καλή πρόγνωση στη δευτεροπαθή άμυλοείδωση, συνεπεία χρόνιας φλεγμονής, (π.χ. ρευματοειδής άρθρίτιδα) με έναπόθεση πρωτεΐνης A. Το ίδιο ισχύει και για την άμυλοείδωση από έναπόθεση β-2 μικροσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι όποιοι υποβάλλονται χρονίως σε αίμοκάθαρση.

Αναφορικά με την καρδιακή άμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR)<sup>9</sup> ή νόσος χαρακτηρίζεται από αύξημένη θνητότητα, έξαιτίας της νευροπάθειας και της μυοκαρδιοπάθειας που προκαλεί. Διακρίνεται στη μεταλλαγμένη-mutant ATTR μορφή (αυτοσωμικό έπικρατούντα τύπο κληρονομικότητας) και στη γενετικώς καθοριζόμενη/μη κληρονομούμενη «άγρια» wild type- wt ATTR μορφή [σποραδική, σχετιζόμενη με γενετική παραλλαγή (genetic variant) ρυθμιστικών περιοχών του γονιδίου, που έχει ως άποτέλεσμα αύξημένη παραγωγή και έναπόθεση φυσιολογικής δομικά τρανσθυρετίνης, κυρίως στην καρδιά]. Η τρανσθυρετίνη είναι τετραμερής πρωτεΐνη. Η φυσιολογική της λειτουργία είναι ή μεταφορά θυροξίνης και ρετινόλης. Παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε ποσοστό μόλις <5% στο χοριοειδές πλέγμα του έγκεφάλου και στο έπιθήλιο. Οί γονιδιακές μεταλλάξεις (80 τουλάχιστον) έχουν ένδημηκή έντόπιση σε Πορτογαλία, Ίαπωνία, Σουηδία και μπορούν να ταυτοποιηθούν με γενετικά τέστ. Στη μεταλλαγμένη μορφή τρανσθυρετίνης- mutant ATTR, ή φυσιολογικά διαλυτή πρωτεΐνη μετατρέπεται σε μη διαλυτή και έναποτίθεται σε μυοκάρδιο, δέρμα, νεύρα, λεπτή μήνιγγα. Προκαλεί οίκογενή μυοκαρδιοπάθεια από άμυλοειδές, αλλά και οίκογενή πολυνευροπάθεια (FAP-

familiar amyloid polyneuropathy). Η νευροπάθεια χαρακτηριστικά είναι συμμετρική και περιφερική, αρχόμενη από τα κάτω άκρα εκτείνεται σε κορμό και άνω άκρα. Σε προχωρημένο στάδιο, όρισμένοι ασθενείς με ATTR μεταλλάξεις παρουσιάζουν και νεφρική ανεπάρκεια. Στη wild type άμυλοειδωση υπάρχει αύξημένη έναπóθεση άμυλοειδούς στους ιστούς, πέραν της καρδιάς, σε νεφρούς, πάγκρεας, έγκέφαλο, ήπαρ, πνεύμονα. Δεν υπάρχει γνωστός βιοδείκτης διάγνωσης της wt ATTR, ή όποια παλαιότερα όνομαζόταν γεροντική άμυλοειδωση. Η wt ATTR σε ποσοστό 90% άφορά σε άνδρες ήλικίας > 60 έτών. Το 1/3 των ασθενών με wild type ATTR έμφανίζουν πολλά χρόνια νωρίτερα σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, με έναπóθεση άμυλοειδούς και συμπτώματα που προηγούνται των καρδιακών συμπτωμάτων κατά 8-10 έτη. Τόσο ή mutant ATTR, όσο και ή wild type ATTR καρδιακή άμυλοειδωση, έχουν καλύτερη πρόγνωση από την AL άμυλοειδωση. Σε ασθενείς με καρδιακή άμυλοειδωση ή μέση επιβίωση είναι 75 μήνες, έναντι 11 μηνών στην AL άμυλοειδωση.

Η ύπαρξη μικρού βαθμού ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος δεν είναι σπάνιο εύρημα στην καρδιακή άμυλοειδωση. Αντίθετα, ή σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της βαλβίδος είναι σπάνια<sup>10,11</sup>. Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, ή ανεπάρκεια της βαλβίδος πρωτοεκδηλούμενη ένδέχεται να ήταν σημαντική, καθότι άκόμη και μετά από διουρητική άγωγή και κλινική βελτίωση, όταν επανεκτιμήθηκε στο Νοσοκομείο μας, βρέθηκε μετρίου προς σημαντικού βαθμού. Στις περιπτώσεις αυτές ή ανεπάρκεια της μιτροειδούς άποδίδεται άφενός στην πάχυνση των γλωχίνων, λόγω της έναπóθεσης του άμυλοειδούς, αλλά και άφετέρου στη διαταραχή της άνατομίας της βαλβίδος στο χώρο, λόγω της έναπóθεσης του άμυλοειδούς στο μυοκαρδιακό τοίχωμα και στη διάταση του δακτυλίου, γεγονός που προκαλούν άτελή σύγκλιση των γλωχίνων.

Άναφορικά με την καρδιακή άμυλοειδωση, έπισημαίνονται χαρακτηριστικά τα έξης: Το ήλεκτροκαρδιογράφημα έμφανίζει χαμηλά δυναμικά, μόνο σε ποσοστό 36% των ασθενών με καρδιακή άμυλοειδωση, ένω σε ποσοστό 65% υπάρχει χαμηλή πρόοδος των R και εικόνα ψευδοεμφράγματος. Κολπική μαρμαρυγή έμφανίζει το 35% των ασθενών.



**Σχήμα 1.** Διαγνωστικός Άλγόριθμος Περιοριστικής Μυοκαρδιοπάθειας, επί ύποψίας έναπóθεσης άμυλοειδούς. Κατευθυντήριες Όδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια από την Εύρωπαϊκή Έταιρεία Καρδιαγγειακής Άπεικόνισης 2017.

Ό δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, όπως σε κάθε περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, έχει τη μορφολογία του σημείου της τετραγωνικής ρίζας (dir and plateau) και ή πίεση ένσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών είναι αύξημένη. Παρότι άρκετά έρευνητικά πρωτόκολλα χρησιμοποιούν τη βιοψία καρδιάς για τη διάγνωση της καρδιακής άμυλοειδωσης, στην πράξη, ή έξωκαρδιακή βιοψία είναι ή συνήθης και άδιαμφισβήτητα περισσότερο άσφαλής πρακτική. Όστόσο, ή έξωκαρδιακή βιοψία έχει διαφορετική εύαισθησία, άναλόγως του τύπου καρδιακής άμυλοειδωσης και της θέσης βιοψίας. Η βιοψία κοιλιακού λίπους είναι διαγνωστική στο 67% των ασθενών με mutant ATTR, και μόνο στο 14% της wild type ATTR. Οί περισσότεροι από τους ασθενείς με wild type ATTR θα χρειαστούν μυοκαρδιακή βιοψία για να τεθεί διάγνωση. Η βιοψία μυελού των όστών είναι θετική σε 45% και 30%, αντίστοιχα, των ασθενών με

mutant και wild type ATTR. Η βιοψία όρθου και ή βιοψία γαστροκνημίου νεύρου είναι θετικά σε 81% και 83%, αντίστοιχα, των ασθενών με wild type ATTR. Ός προς την απεικόνιση, ή μαγνητική καρδιάς έχει εύαισθησία 80% και ειδικότητα 94% στην άναγνώριση καρδιακής άμυλοείδωσης. Είναι σημαντικό, επίσης, ότι στο διαγνωστικό άλγόριθμο τής ATTR καρδιακής άμυλοείδωσης (Σχήμα 1) τò σπινθηρογράφημα όστών με Tc 99- DPD/ HMDP/PYP είναι ψηλά στην άρχική προσέγγιση τού άσθενούς, επί ύποψίας διηθητικής νόσου μετά άπό ήχοκαρδιογραφία ή μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Στην ATTR καρδιακή άμυλοείδωση, τò άμυλοειδές έχει τήν ιδιότητα νά συνδέεται με μεγάλη εύκολία με τò ραδιοφάρμακο, «κλέβοντας» τò φάρμακο άπό τή φυσιολογική του έναπόθεση στα όστα. Όντας τò σπινθηρογράφημα θετικό για καρδιακή άμυλοείδωση και ή άνοσοκαθήλωση σε ούρα και αίμα άρνητική για παρουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης, ή διαγνωστική εύαισθησία για τή διάγνωση ATTR καρδιακής άμυλοείδωσης προσεγγίζει τò 100%, και τò έπόμενο βήμα είναι άπευθείας ταυτοποίηση τού γονοτύπου για mutant ATTR ή, διαφορετικά, διάγνωση wild type ATTR, χωρίς νά χρειάζεται βιοψία.

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική<sup>9,12,13</sup> με διουρητικά για τήν άντιμετώπιση συμπτωμάτων, ένω οί β-άναστολεΐς, οί άναστολεΐς μετατρεπτικού ένζυμου άγγειοτεασίνης, οί άναστολεΐς ύποδοχέων άγγειοτασίνης έχουν τή θέση τους ως φάρμακα καρδιακής άνεπάρκειας, τά όποΐα, όμως, θά πρέπει νά δίδονται με προσοχή, λόγω συχνών διαταραχών άγωγής και ύπότασης. Η δακτυλίδα χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, λόγω τής αύξησης τοπικά των έπιπέδων της και τής έπερχόμενης τοξικότητας. Η θεραπεία τής AL άμυλοείδωσης είναι ή άντιμετώπιση τού αίματολογικού νοσήματος με χημειοθεραπεία.

Στή mutant ATTR καρδιακή άμυλοείδωση, ή

μεταμόσχευση ήπατος προσφέρει έπιβίωση 80% στην πενταετία και άποτελεί θεραπεία έκλογής. Η στοχευμένη φαρμακευτική θεραπεία στην καρδιακή ATTR χρησιμοποιεί φαρμακευτικούς παράγοντες, που σταθεροποιούν τò τετραμερές τής τρανσθυρεΐνης, έμποδίζουν τή μετατροπή του σε άδιάλυτη μορφή ή σταματούν τή ήπατική παραγωγή. Τò μη-στεροειδές άντιφλεγμονώδες diflunisal είναι ή πρώτη φαρμακευτική ούσία που χρησιμοποιήθηκε στην ATTR νευροπάθεια, με θετικά άποτελέσματα. Τò ratisiran, που στοχεύει τò siRNA -small interfering RNA, τò άντιβιοτικό doxycycline, τò tafamidis καθιστούν διαλυτή τήν τρανσθυρεΐνη, παράγοντες παρεμβολής RNA interference -RNAi, όπως τò revusiran, άλλα και άντισώματα έναντι τού άμυλοειδούς Ρ στον όρο, άποτελούν άντικείμενο έρευνας για τήν άντιμετώπιση τής καρδιακής άμυλοείδωσης και άπάντηση στις δυσκολίες εύρεσης μοσχεύματος για μεταμόσχευση ήπατος. ■

## Συμπεράσματα

Έπί δευτεροπαθούς άνεπάρκειας τής μιτροειδούς βαλβίδος, άκόμη και σημαντικού βαθμού, συνοδευόμενη άπό συμπτώματα, δέν θά πρέπει νά έγείρεται ή θεραπευτική έπιλογή τής χειρουργικής παρέμβασης άβασάνιστα, ιδίως δέ έάν δέν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος. Άντίθετα, στις περιπτώσεις αυτές θά πρέπει νά έγείρεται τò ζήτημα τής διεκρίνισης τής παθοφυσιολογίας και νά διενεργείται περαιτέρω έλεγχος. Δέν θά πρέπει νά λησμονείται, ότι ένα άπό τά σπάνια αίτια σημαντικού βαθμού άνεπάρκειας τής μιτροειδούς βαλβίδος είναι οί περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες, συντεπεία διηθητικού νοσήματος, όπως ή άμυλοείδωση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patrizio Lancellotti, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2013;14: 611–644.
2. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2017; 38: 2739–2791.



3. Gilbert Habib, Chiara Bucciarelli-Ducci, Alida L.P. Caforio, et al Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2017) 18, 1090–1091.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–16.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
7. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:23–33.
8. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267–76.
9. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-2466.
10. H. Nishi, M. Mitsuno, M. Ryomoto, et al. Severe mitral regurgitation due to cardiac amyloidosis—a rare reason for ruptured chordae. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:1199-1200.
11. Khawaja Afzal Ammar, Bijoy K. Khandheria, Tanvir Bajwa, et al. Cardiac Amyloidosis Presenting as Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;9(8):1003-6.
12. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Jun;39(3):225-33.
13. Yukio Ando, Teresa Coelho, John L Berk, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 31

