

Αμυλοείδωση

✦ **Χρήστος Ε. Καΐρης**

Καρδιολόγος, Δράμα

✦ **Θεόδωρος Δ. Καραμήτσος**

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

✦ **Γιώργος Ν. Βαβλάς**

Πυρηνικός Ιατρός, Δράμα

✦ **Γιώργος Β. Τσινόπουλος**

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Σερρών

✦ **Χαράλαμπος Π. Στεφανίδης**

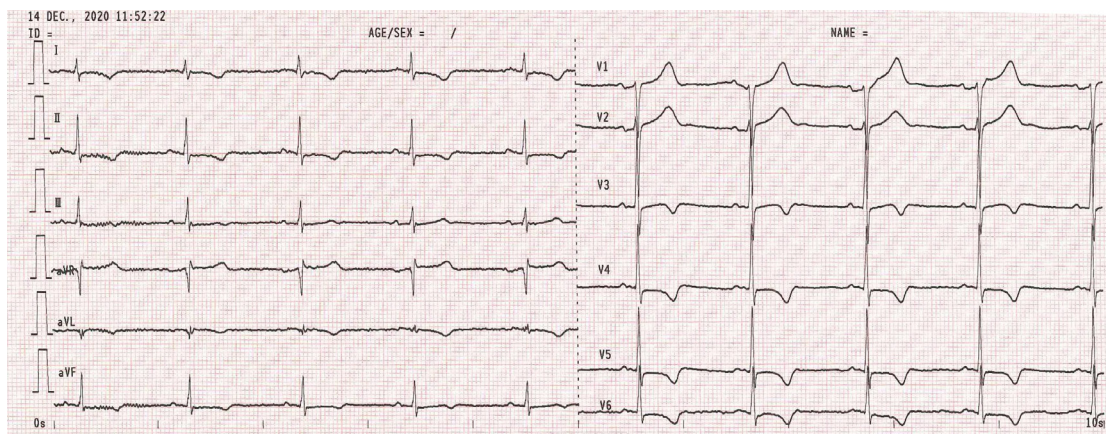
Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Δράμας

Υπερτασικός ασθενής, 70 ετών με υπερτροφία αριστερής κοιλίας και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Βλάβη οργάνων στόχος της υπέρτασης:

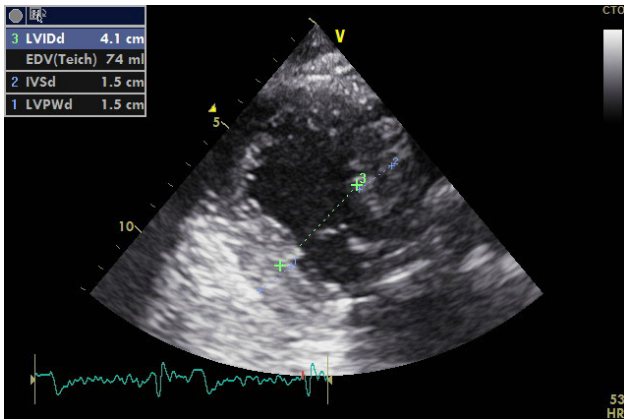
Ασθενής, 70 ετών, με πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, προσήλθε για καρδιολογικό έλεγχο. Το ατομικό ιστορικό περιελάμβανε αρτηριακή υπέρταση, επαρκώς ρυθμισμένη, υπό φαρμακευτική αγωγή με ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη, καθώς και αμφετερόπλευρο σύνδρομο καρπιαίου

σωλήνα σοβαρού βαθμού. Από το οικογενειακό ιστορικό η κόρη έπασχε από υπεργαμμασφαιριναιμία αγνώστου αιτιολογίας (MGUS).

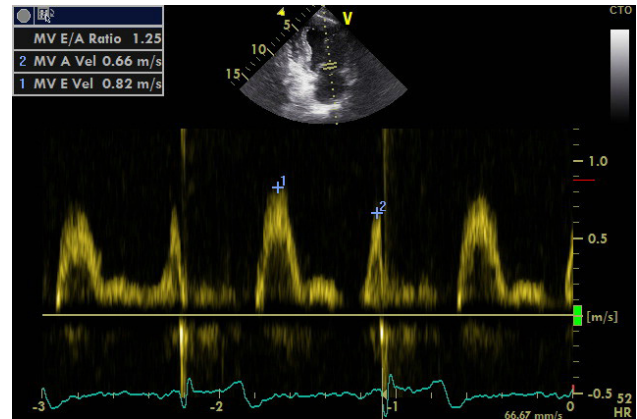
Δεδομένου ότι το triplex καρωτίδων δεν ανέδειξε στένωση καρωτίδων, υπήρχε ισχυρή υπόνοια για καρδιογενές έμβολο. Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. ΗΚΓ: φλεβοκομβικός ρυθμός με αρνητικά επάρματα T στις απαγωγές I, II, AVL, AVF, V3-V6 (**Εικόνα 1**). Το Holter ρυθμού ανέδειξε παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και ο ασθενής



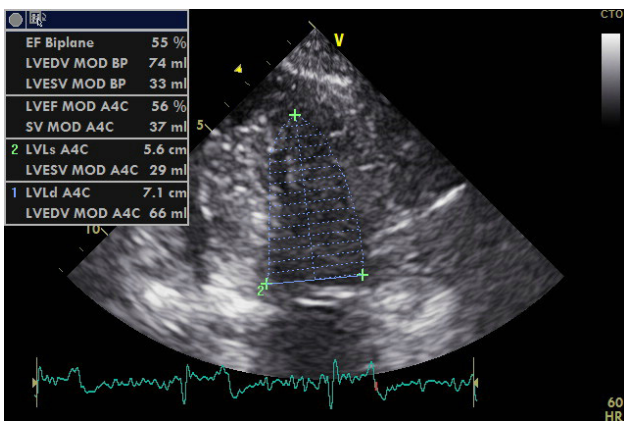
Εικόνα 1



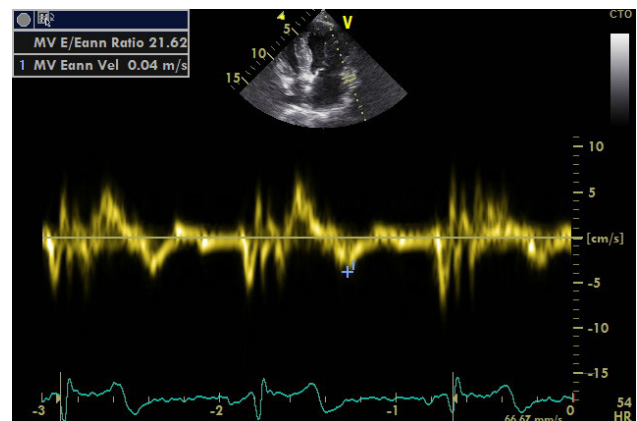
Εικόνα 2



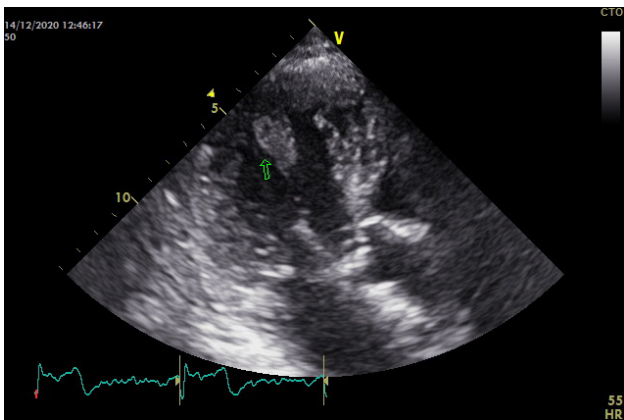
Εικόνα 5



Εικόνα 3



Εικόνα 6



Εικόνα 4

τέθηκε σε αγωγή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (CHA²DS²-VAS score=4).

Η ηχοκαρδιολογία ανέδειξε συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με πάχος τοιχωμάτων στα 15mm (Εικόνα 2). Το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε στο 55% (Εικόνα 3), ενώ συνυπήρχε υπερτροφία του θηλοειδούς μυός της μιτροειδούς

βαλβίδας (Εικόνα 4), καθώς και ήπια στένωση της αορτικής βαλβίδας ($V_{max} AoV=2,1m/sec$). Καταγράφηκε σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία: το κύμα ε μιτροειδικού δακτυλίου υπολογίστηκε στα 4cm/sec και $E/Ea=21$ (Εικόνες 5,6). Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση υπολογίστηκε $GLS=-16\%$.

Εύλογα τίθεται το ερώτημα, αν η υπέρταση ευθύνεται για τη σοβαρή υπερτροφία και τη βαριά διαστολική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι ο ασθενής είχε επαρκώς ρυθμισμένη υπέρταση, αναζητούνται άλλα πιθανά αίτια.

Υπέρτροφια των θηλοειδών μυών παρατηρείται στις ακόλουθες παθήσεις:

- α) υπέρταση
- β) υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- γ) νόσο Fabry
- δ) διηθητικές μυοκαρδιοπάθειες, όπως αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση.

Δεδομένου του οικογενειακού ιστορικού της υπεργαμμασφαιριναιμίας και του ατομικού ιστο-



Εικόνα 7

ρικού συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα άμφω, ο περαιτέρω έλεγχος στρέφεται προς την κατεύθυνση της αμυλοείδωσης.

Οι συνηθέστερες μορφές αμυλοείδωσης που προσβάλουν την καρδιά αφορούν στη νόσο από ελαφρές αλυσούς (AL) και την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR).

Ο αιματολογικός έλεγχος, στον οποίο υποβλήθηκε ο ασθενής, απέκλεισε την AL μορφή, καθώς η ηλεκτροφόρηση και η ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού και ούρων δεν ανέδειξαν παραπρωτεΐνη. Επισημαίνεται ότι στα ούρα ο έλεγχος αφορά σε δείγμα 24 ωρών. Επιπρόσθετα, ο λόγος κ/λ ελαφρές αλυσούι ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Η ATTR μορφή της νόσου διαγιγνώσκεται με σπινθηρογράφημα οστών. Στον ασθενή το ραδιοφάρμακο καθλώθηκε στην καρδιά (grade III) και τέθηκε η διάγνωση της αμυλοείδωσης σχετιζόμενη με τρανσθυρετίνη (**Εικόνα 7**).

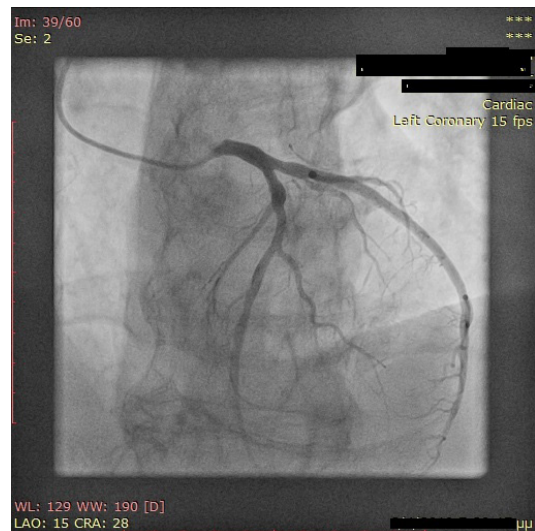
Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) επιβεβαίωσε τη διάγνωση της ATTR, με τη χαρακτηριστική εικόνα της σκοτεινής αιματικής δεξαμενής στις καθυστερημένες λήψεις, μετά από χορήγηση γαδολίνιου (**Εικόνα 8**).

Η στεφανιογραφία του ασθενούς ανέδειξε φυσιολογικά αγγεία (**Εικόνες 9,10**).

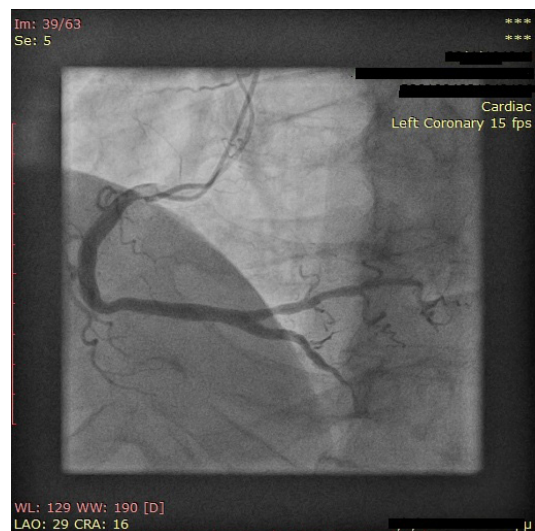
Τέλος, η μέτρηση της δραστηκότητας του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και κατά συνέπεια αποκλείστηκε η νόσος Fabry, που επίσης εκδηλώνεται με συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 8



Εικόνα 9



Εικόνα 10

Ο ασθενής ετέθη σε θεραπεία με ταφαμίδη, ένα φάρμακο που δεν υποστρέφει τη νόσο αλλά την σταθεροποιεί χωρίς περαιτέρω επιδείνωση.

Η αμυλοείδωση είναι μία συστηματική διηθητική νόσος, που χαρακτηρίζεται από την εξωκυττάρια εναπόθεση παθολογικών πρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς, όπως καρδιά, νεφροί, ήπαρ, γαστρεντερικός σωλήνας, νευρικό σύστημα, πνεύμονες. Οι συνηθέστερες μορφές της νόσου που προσβάλλουν την καρδιά είναι η αμυλοείδωση από ελαφρές αλυσούς (AL) και η αμυλοείδωση που σχετίζεται με την τρανσθυρετίνη (ATTR), δύο μορφές με διαφορετική πρόγνωση και θεραπεία. Η ATTR έχει δυο διαφορετικούς υπότυπους, την κληρονομική μορφή (ATTRh) και τα σποραδικά κρούσματα (ATTRwt)¹.

Η καρδιακή αμυλοείδωση (CA) είναι από τις πλέον ταχέως εξελισσόμενες καρδιοπάθειες, καθώς ο μέσος χρόνο επιβίωσης χωρίς θεραπεία κυμαίνεται από 6 μήνες στην AL και σε 3-5 χρόνια στην ATTR. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διάγνωση είναι καθοριστική για την άμεση έναρξη θεραπείας των ασθενών².

Η έγκαιρη διάγνωση προϋποθέτει την κλινική υποψία του Καρδιολόγου.

Εύλογα τίθεται το ερώτημα, πότε θα υποπτευθεί ο Καρδιολόγος τη νόσο.

Σύμφωνα με το πρόσφατο κείμενο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC 2021) τα σημεία-κλειδιά είναι δύο:

- α) υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας άνω 12mm.
- β) χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα, δηλ.:
 - καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα άνω 65 ετών
 - στένωση αορτικής βαλβίδας σε άτομα άνω 65 ετών
 - υπόταση ή φυσιολογική πίεση σε ασθενείς που κατά το παρελθόν υπήρξαν υπερτασικοί
 - δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος
 - περιφερική νευροπάθεια
 - πρωτεϊνουρία
 - εκχυμώσεις δέρματος
 - σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα άμφω
 - ρήξη τένοντα του δικέφαλου στον βραχίονα
 - χαμηλά δυναμικά στο σύμπλεγμα QRS σε σχέση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας
 - διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής στο ΗΚΓ

- ψευδοκύματα Q σε ασθενείς χωρίς ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου
- πιθανό οικογενειακό ιστορικό

Στα παραπάνω κλινικά συμπτώματα προστίθενται δυο απεικονιστικά ευρήματα:

- από την ηχοκαρδιολογία η μειωμένη συνολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS) με σχετικά διατηρημένη παραμόρφωση της κορυφής (apical sparing ή αλλιώς “κερασάκι της τούρτας”).
- από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς ο αυξημένος εξωκυττάριος όγκος (ECV), και η υπενδοκάρδια/διατοιχωματική ίνωση στις καθυστερημένες λήψεις μετά από χορήγηση γαδολίνιου (CMR-LGE)³.

Στα παραπάνω ευρήματα προστίθεται και ο αυξημένος χρόνος στις ακολουθίες χωρίς σκιαγραφικό (native T1)⁴.

Από τη στιγμή που τεθεί η υπόνοια, έπεται ένας ενδελεχής έλεγχος, που περιλαμβάνει από τη μία πλευρά το σπινθηρογράφημα οστών και από την άλλη τον αιματολογικό έλεγχο. Το σπινθηρογράφημα οστών με τεχνητίο εμφανίζει μεγάλη ειδικότητα για την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη, όταν ο αιματολογικός έλεγχος για δυσκρασίες είναι αρνητικός και ουσιαστικά έχει αντικαταστήσει τη βιοψία στην πλειονότητα των ασθενών².

Ο Καρδιολόγος θα πρέπει να έχει υπόψιν, ότι η βιοψία κοιλιακού λίπους, που συνηθέστερα εφαρμόζεται στην κλινική πράξη:

- α) έχει ευαισθησία 80-90 % για τη διάγνωση της AL,
- β) έχει ευαισθησία 45 % για ATTR h και 15% ATTRwt,
- γ) μία αρνητική βιοψία δεν αποκλείει την αμυλοείδωση και ο ασθενής θα πρέπει εναλλακτικά να υποβληθεί σε βιοψία ορθού ή σιελογόνων αδένων⁵.

Ο αιματολογικός έλεγχος περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις εξετάσεις:

- 1) Πηλίκο κ/λ ελαφρές αλυσούς (παθολογικό αν κ/λ < 0,26 ή >1,65).
- 2) Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ορού (παθολογικό αν βρεθεί μονοκλωνική πρωτεΐνη).
- 3) Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ούρων 24 ωρών (παθολογικό αν βρεθεί μονοκλωνική πρωτεΐνη).

Αν μία από τις προαναφερθείσες εξετάσεις βρεθεί παθολογική, ο ασθενής παραπέμπεται σε Αιματολόγο για περαιτέρω διερεύνηση πιθανής AL⁶.

Επισημαίνεται ότι η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι καιρίας σημασίας, αλλά η διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης δεν προϋποθέτει την παρουσία περιοριστικής φυσιολογίας. Ο ασθενής έχει κύμα E>A και E/Ea=21 χωρίς περιοριστική φυσιολογία⁵.

Επίσης, στο ΗΚΓ δεν παρατηρούνται χαμηλά δυναμικά και τα επάρματα T είναι αρνητικά, χωρίς υποκείμενη στεφανιαία νόσο. Κατά συνέπεια, ένα ΗΚΓ με φυσιολογικά δυναμικά δεν αποκλείει την αμυλοείδωση.

Τέλος, η διήθηση του κοιλιακού μυοκαρδίου από ινίδια του αμυλοειδούς έχει ως αποτέλεσμα την κοιλιακή μυοπάθεια και κατά συνέπεια την κοιλιακή μαρμαρυγή.

Επομένως ο Καρδιολόγος πρέπει να υποπτεύεται την αμυλοείδωση σε ασθενείς με υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁷.

Ολοκληρώνοντας, η διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης προϋποθέτει πρωτίστως την εγρήγορη και την υψηλή κλινική υποψία του Καρδιολόγου. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marver, Elliot et al: Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017 Apr 4;135(14):1357-1377.
2. Dorbala et al: How to image cardiac amyloidosis: A practical approach. *JACC Imaging*, 2020 Jun;13(6):1368-1383.
3. Garcia-Pavia et al: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 16, 21 April 2021, Pages 1554–1568.
4. Karamitsos et al: Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Imaging*, 2013 Apr, 6 (4) 488–497.
5. Jurcut et al: Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 21, Issue 8, August 2020, Pages 833–844
6. Maurer et al: Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*. September 2019;12:e006075.
7. Nochioka et al: Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 18, Issue 10, October 2017, Pages 1128–1137

