



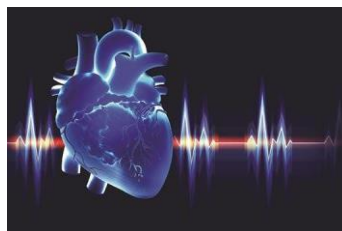
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ –
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Καρδιακή αμυλοείδωση»

υπό

Μηλιόρδος Ιωάννης

Καρδιολόγος MD

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους
των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο -Ογκολογία -- Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Μάρτιος 2024



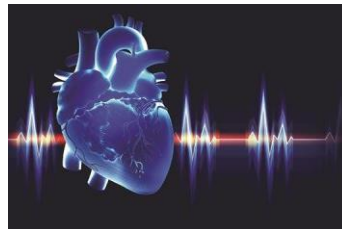
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ- ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ –
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology- Cardiac Rehabilitation)



Cardiac Amyloidosis

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΜΗΛΙΟΡΔΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Φαρμάκης Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Κύπρου, Καρδιακή
Ανεπάρκεια- Καρδιο-Ογκολογία ΠΓΝ Αττικών

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φαρμάκης Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Κύπρου, Καρδιακή
Ανεπάρκεια- Καρδιο-Ογκολογία ΠΓΝ Αττικών
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β Καρδιολογίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας
3. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α Καρδιολογίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Cardiac amyloidosis

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών < Καρδιακή ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση > του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Σκουλαρίγκη όπως και όλους τους διδάσκοντες για το εξαιρετικό πρόγραμμα σπουδών και την άρτια ολοκλήρωση του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την πολύτιμη βοήθεια τους και την καθοδήγηση τους στη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας όπως και τη συμβολή τους για την περάτωση της.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους οικείους μου για την βοήθεια και την υποστήριξη τους κατά τη φοίτηση μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ:

Μηλιόρδος Ιωάννης :

2004 Απόφοιτος Παλλάδιο Λύκειο Αγρινίου

2013 Απόκτηση Πτυχίου Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

2023 Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας στην Καρδιολογία

Επαγγελματική Εμπειρία

3/2014 Οπλίτης Ιατρός 216 ΚΙΧΝΕ

2014-2016 Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου ως αγροτικός ιατρός στο Κ.Υ. Χαλκιοπούλων

11/2016-10/2018 Ειδικευόμενος Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας Γ.Ν. Πατρών

10/2018-3/2019 Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας Γ.Ν. Αγρινίου

2019-2023 Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας Π.Γ.Ν. Πατρών

4/2023 Επικουρικός Καρδιολόγος Γ.Ν. Αιγίου

Περίληψη

Η καρδιακή αμυλοείδωση προκαλείται από συσσώρευση ινιδίων αμυλοειδούς στο μυοκάρδιο. Η νόσος υποδιαιρείται σε δύο κύριους υπότυπους: καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR) και καρδιακή αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL). Η ATTR άγριου τύπου (wtATTR) και η κληρονομική ATTR (hATTR) είναι δύο επιμέρους κατηγορίες της ATTR, οι οποίες διακρίνονται μεταξύ τους από την παρουσία ή την απουσία μετάλλαξης στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης. Χάρη στη βελτιωμένη αναγνώριση της νόσου, τη βελτίωση του διαγνωστικού εξοπλισμού και τις εξελίξεις στο θεραπευτικό τοπίο, η θέση της καρδιακής αμυλοείδωσης έχει μετατοπιστεί από τη θέση μιας σπάνιας και μη θεραπεύσιμης νόσου σε μια κατάσταση που δεν είναι τόσο σπάνια και μπορεί πλέον να αντιμετωπιστεί. Η οριστική διάγνωση της ATTR μπορεί να τεθεί μη επεμβατικά με σπινθηρογράφημα οστών, ενώ η διάγνωση της AL απαιτεί πάντα ιστολογική επιβεβαίωση. Αν και το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχοκαρδιογράφημα και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς μπορούν να δώσουν στοιχεία για υποψία καρδιακής αμυλοείδωσης, μόνο το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να καθορίσει την οριστική διάγνωση ATTR. Η σοβαρότητα της καρδιακής αμυλοείδωσης και το στάδιο αυτής ανεξαρτήτως τύπου μπορούν να προσδιοριστούν με τη χρήση βιοδεικτών ορού. Στην ATTR υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες θεραπευτικές επιλογές, με φάρμακα που είτε αποικοδομούν τα ινίδια αμυλοειδούς είτε αποσιωπούν ή σταθεροποιούν την TTR. Από την άλλη πλευρά, για τη θεραπεία της AL χρησιμοποιούνται αντι-πλασματοκύτταρα και αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Λέξεις - κλειδιά: καρδιακή αμυλοείδωση, AL, ATTR, μυοκαρδιοπάθεια

Abstract

Cardiac amyloidosis is caused by the accumulation of amyloid fibrils in the myocardium. The disease is divided into two main subtypes: cardiac transthyretin amyloidosis (ATTR) and cardiac light chain amyloidosis (AL). Wild-type ATTR (wtATTR) and hereditary ATTR (hATTR) are two subclasses of ATTR, distinguished from each other by the presence or absence of a mutation in the transthyretin gene. Thanks to improved disease recognition, improved diagnostic equipment, and developments in the treatment landscape, the status of cardiac amyloidosis has shifted from being a rare and untreatable disease to a not so rare and treatable condition. Definitive diagnosis of ATTR can be made non-invasively by bone scintigraphy, whereas diagnosis of AL always requires histological confirmation. Although electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac magnetic resonance can provide evidence for suspected cardiac amyloidosis, only bone scintigraphy can establish the definitive diagnosis of ATTR. The severity of cardiac amyloidosis and its stage regardless of type can be determined using serum biomarkers. Several treatment options are available in ATTR, with drugs that either degrade amyloid fibrils or silence or stabilize TTR. On the other hand, anti-plasma cells and autologous stem cell transplantation are used to treat AL.

Key words: cardiac amyloidosis, AL, ATTR, cardiomyopathy

Περιεχόμενα

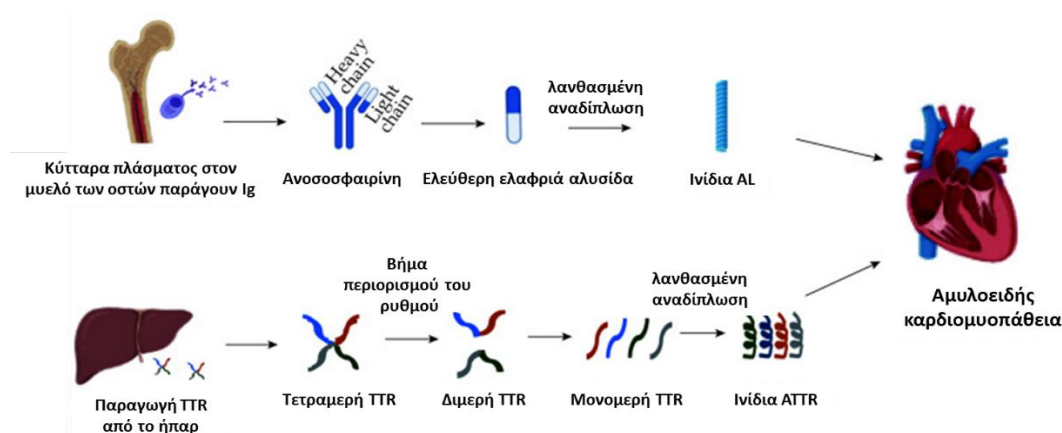
Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	54
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ	45
Περίληψη	66
Abstract	77
Περιεχόμενα	88
Εισαγωγή	99
Κεφάλαιο 1– Επιδημιολογία και φυσική πορεία της νόσου	1111
1.1. Αμυλοείδωση ελαφριάς αλύσου	1111
1.2. Αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη άγριου τύπου	1111
1.3. Κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη	1212
Κεφάλαιο 2 – Παθοφυσιολογία της καρδιακής αμυλοείδωσης	1313
Κεφάλαιο 3 – Κλινικά χαρακτηριστικά και μη καρδιακές ενδείξεις	1515
Κεφάλαιο 4 – Μη επεμβατική διαγνωστική αξιολόγηση και ο ρόλος της πολυτροπικής απεικόνισης	1818
4.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	1818
4.2. Ηχοκαρδιογράφημα	1818
4.3. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς	2121
4.4. Σπινθηρογράφημα	2323
Κεφάλαιο 5 – Ιστολογική επιβεβαίωση	2525
Κεφάλαιο 6 – Βιοδείκτες, εργαστηριακή διερεύνηση και σταδιοποίηση καρδιακής αμυλοείδωσης	2727
Κεφάλαιο 7 – Αντιμετώπιση καρδιακής αμυλοείδωσης	3030
7.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	3030
7.2. Αρρυθμίες	3131
7.2.1. Κολπική αρρυθμία	3131
7.2.2. Κοιλιακή αρρυθμία	3332
7.2.3. Βραδυαρρυθμία	3333
7.3. Αντι-αμυλοειδικές θεραπείες τροποποίησης ασθένειας	3433
7.3.1. Διαχείριση της ATTR	3433
7.3.2. Διαχείριση της AL	3737
Κεφάλαιο 8 – Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα	3838
Βιβλιογραφία	40

Εισαγωγή

Η αμυλοείδωση αποτελεί μια κατηγορία ετερογενών παθήσεων που προκαλείται από κακή αναδίπλωση και εξωκυττάρια εναπόθεση πρωτεϊνών σε διαφορετικούς ιστούς ως δέσμες β-φύλλων ινιδικής πρωτεΐνης. Η εναπόθεση αυτή μπορεί να γίνεται και παράλληλα με τη φυσιολογική και έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική συσσώρευση ινιδίων τα οποία είναι αδιάλυτα και ανθεκτικά στην πρωτεόλυση και λαμβάνουν το χαρακτηριστικό πράσινο χρώμα υπό πολωμένο φως μετά από χρώση με ερυθρό του Κονγκκό.[1] Η υπερβολική εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς διαταράσσει την αρχιτεκτονική του ιστού με αποτέλεσμα να προκαλεί ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Πάνω από 30 είδη αμυλοειδούς έχουν περιγραφεί τόσο με ποικίλη προσβολή οργάνων όσο και στις κλινικές εκδηλώσεις. Η πιο κοινή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην αμυλοείδωση είναι η καρδιακή προσβολή.[2]

Η καρδιακή αμυλοείδωση (CA) εκδηλώνεται ως περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια πρωτίστως και υπάρχουν δύο κύριοι υποτύποι: η καρδιακή αμυλοείδωση ελαφριάς αλύσου (AL) και η καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR).[3] Στην AL, τα ινίδια αμυλοειδούς σχηματίζονται από το N-τελικό άκρο μιας ελαφριάς αλυσίδας μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης που παράγεται από έναν κλώνο πλασματοκυττάρων χαμηλού πολλαπλασιασμού στο μυελό των οστών. (Εικόνα 1). Η ATTR-CA προκαλείται από την αποσύνδεση και την εσφαλμένη αναδίπλωση της τρανσθυρετίνης (transthyretin, TTR), ομοτετραμερή πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ ενός και δεσμεύει τη θυροξίνη και τη ρετινόλη. Η ATTR υποδιαιρείται περαιτέρω σε: άγριου τύπου (wild-type ATTR, wtATTR) και κληρονομικούς (hereditary ATTR, hATTR), ανάλογα με την απουσία ή την παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης.[4]



Εικόνα 1: Παθοβιολογία των δύο πιο κοινών τύπων καρδιακής αμυλοείδωσης.

Λόγω της φαινοτυπικής της επικάλυψης με άλλες ασθένειες, η CA εξακολουθεί να είναι μια υποδιαγνωσμένη πάθηση όπου συχνά μπορεί να γίνει και εσφαλμένη διάγνωση. CA έχει βρεθεί στο 13% των ασθενών με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 16% των ασθενών με εκφυλιστική στένωση της αορτικής βαλβίδας και στο 9% των ασθενών που είχαν προηγουμένως διαγνωσθεί με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.[5-7] Επιπλέον, μεταθανάτιες ιστολογικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι έως και το ένα τέταρτο των ασθενών άνω των 80 ετών έχουν εναποθέσεις αμυλοειδούς στο μυοκάρδιο.[8] Ενώ η βελτίωση και η επέκταση των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων για τη διάγνωση έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτη αύξηση του επιπολασμού της CA, παραμένει επιτακτική η ανάγκη αναγνώρισης αυτών των ασθενών σε πρώιμο στάδιο, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό δυναμικό των διαθέσιμων θεραπειών τροποποίησης της νόσου.[4]

Η εργασία αυτή έχει ως στόχο να γίνει μια εν τω βάθει ανασκόπηση της σύγχρονης επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με την CA, παρουσιάζονται στοιχεία για την επιδημιολογία των διαφόρων μορφών αυτής, των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων και στρατηγικών διαχείρισης για την CA. Ακόμα, γίνεται αναφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να βοηθήσουν στην έγκαιρη ανίχνευση της CA.

Κεφάλαιο 1 – Επιδημιολογία και φυσική πορεία της νόσου

1.1. Αμυλοείδωση ελαφριάς αλύσου

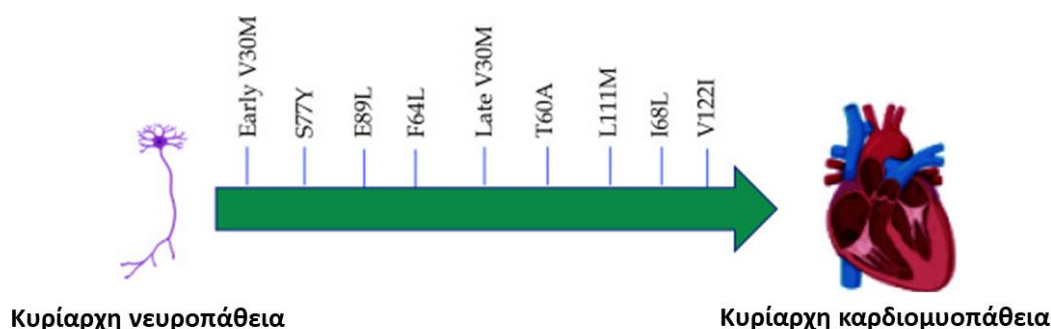
Η AL αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό τύπο CA, ανευρίσκεται σε πάνω από το ήμισυ όλων των περιπτώσεων.[9] Η μεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι περίπου τα 65 έτη, με τους άνδρες να επηρεάζονται ελαφρώς περισσότερο σε σύγκριση με τις γυναίκες και η πορεία της νόσου είναι πιο επιθετική σε σύγκριση με την ATTR λόγω καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τις αμυλοειδικές ελαφριές αλυσίδες.[10] Στην AL προσβάλλονται δυνητικά όλα τα όργανα εκτός του εγκεφάλου, ωστόσο τα όργανα που επηρεάζονται συχνότερα είναι η καρδιά (60%) και οι νεφροί (74%).[11] Ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την πρόγνωση στην εξέλιξη της νόσου είναι η καρδιακή συμμετοχή. Σε περίπτωση που η θεραπεία είναι ανεπιτυχής, ο μέσος χρόνος επιβίωσης για ασθενείς με AL με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια είναι έξι μήνες.[4]

1.2. Αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη άγριου τύπου(wtATTR)

Η wtATTR αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ο πιο κοινός τύπος ΚΑ στους ηλικιωμένους. Η επίπτωση της wtATTR έχει αυξηθεί εκθετικά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, από λιγότερο από 3% όλων των περιπτώσεων CA την περίοδο 1987–2009 σε 14% την περίοδο 2010–2015 και τελικά σε 25% την περίοδο 2016–2019.[9] Αυτή η αύξηση των διαγνώσεων της νόσου μπορεί να αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στην εμφάνιση και πιο ευρεία χρήση μη επεμβατικών μεθόδων απεικόνισης κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωση της wtATTR. Η wtATTR επηρεάζει πρωτίστως άνδρες, εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στους ηλικιωμένους και η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων(>90%) αφορούν καρδιακή προσβολή. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 75 έτη και η συνολική επιβίωση από τη διάγνωση σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ότι είναι 3,6 έτη. Πρόσφατες μεταanalύσεις όμως έχουν δείξει την αυξανόμενη εμφάνιση σε νεαρότερες ηλικίες, όπως και ασθενείς του γυναικείου φύλου.[12]

1.3. Κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη(hATTR)

Η hATTR προκαλείται από > 120 μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q12.1 και η διεισδυτικότητα ποικίλει μεταξύ των διαφόρων μεταλλάξεων και διαφορετικών πληθυσμών. Η hATTR εμφανίζει ποικιλομορφία ως προς την ηλικία έναρξης της νόσου, τη γεωγραφική κατανομή, τη φαινοτυπική έκφραση (καρδιομυοπάθεια, νευροπάθεια ή μικτή) και η πορεία της νόσου συνδέεται με τη μετάλλαξη και τον τύπο του ινιδίου.[13] Είναι άγνωστο πόσο συχνή είναι πραγματικά η hATTR. Η πιο κοινή μετάλλαξη είναι η αντικατάσταση της ισολευκίνης με βαλίνη στη θέση 122(V122I), ανευρισκόμενη στο 3-4% αφοραμερικανών ασθενών.[14] Η V122I-hATTR είναι φαινοτυπικά παρόμοια με την wtATTR, με την έναρξη συμπτωμάτων να εμφανίζεται σε ηλικία περίπου 70 ετών, προσβάλλει κυρίως άνδρες και προκαλεί όψιμη καρδιομυοπάθεια με ήπια νευροπάθεια (Εικόνα 2). [15] Η V30M (αντικατάσταση της μεθειονίνης με βαλίνη στη θέση 30) είναι η πιο διαδεδομένη μετάλλαξη στον κόσμο και μπορεί να προκαλέσει είτε όψιμη είτε πρόωμη έναρξη νόσου.[16] Η πρόωμη έναρξη της νόσου (σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών) θεωρείται η πιο κοινή μορφή νόσου σε ενδημικές περιοχές της Σουηδίας, της Πορτογαλίας και της Ιαπωνίας, παρουσιάζοντας κυρίως νευρολογικά συμπτώματα, ενώ η παραλλαγή όψιμης έναρξης μπορεί να βρεθεί σε μη ενδημικές περιοχές και παρουσιάζεται με σοβαρά νευρολογικά και καρδιακά συμπτώματα. [17] Επιπλέον, η παραλλαγή L111M εντοπίζεται συνήθως στη Δανία, ενώ το I68L εμφανίζεται στην Ιταλία.[18] και η μετάλλαξη T60A είναι η δεύτερη πιο συχνή στις Ηνωμένες Πολιτείες.[4]



Εικόνα 2: Φάσμα φαινοτυπικής έκφρασης για κοινές μεταλλάξεις τρανσθυρετίνης. Οι μεταλλάξεις μπορεί να εκδηλωθούν ως κυρίαρχη νευροπάθεια, κυρίαρχη μυοκαρδιοπάθεια ή μικτή.

Κεφάλαιο 2 – Παθοφυσιολογία της καρδιακής αμυλοείδωσης

Στην CA υπάρχει διάχυτη εναπόθεση αμυλοειδούς στον εξωκυττάριο χώρο του μυοκαρδίου οδηγώντας στην απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας του ιστού, σταδιακή πάχυνση και συγκεντρική υπερτροφία των τοιχωμάτων αμφοτέρων των κοιλιών όπως και την ακαμψία, χωρίς να διατηρείται ικανοποιητική διάταση τους . Επομένως, προκαλείται μυοκαρδιοπάθεια με περιοριστική φυσιολογία . Στην ATTR, το μοτίβο εναπόθεσης είναι κατά κύριο λόγο διατοιχωματικό σε σύγκριση με την AL στην οποία παρατηρείται πιο συχνά υποενδοκαρδιακό μοτίβο.[19] Στα αρχικά στάδια της νόσου υπερέχει η διαστολική δυσλειτουργία αλλά καθώς η νόσος προοδεύει γίνεται όλο και πιο εμφανής η περιοριστική σημειολογία. Μελέτες έχουν αποκαλύψει έναν κυτταρικό καταρράκτη γεγονότων που καταλήγει σε μείωση της χωρητικότητας των κοιλιών όπως και της συσταλτικότητας, μεταβολές στην κοιλιοαρτηριακή σύζευξη και δυσλειτουργία η οποία δεν περιορίζεται μόνο στη διαστολική αλλά και στην συστολική. Η CA έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κοιλιών δύσκαμπτων, απώλεια της επαρκούς διατασιμότητας των, οδηγώντας σε αυξημένες διαστολικές πιέσεις πλήρωσης. Εκτός από το μηχανικό πρότυπο της διαταραχής του ιστού δεν θα πρέπει να παραληφθεί και η άμεση κυτταροτοξική επίδραση στο μυοκάρδιο των αμυλοειδών και κυρίως των ελαφρών αλύσων με αύξηση του οξειδωτικού stress, μεταβολές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου , ενεργοποίηση του p39MAPK μηχανισμού, επάγοντας τη μεταβολή της συσταλτικότητας του μυοκυττάρου και την απόπτωση.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (KEAK), διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα στα αρχικά στάδια της νόσου αλλά με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να εκπέσει, υποδεικνύοντας κακή πρόγνωση για τους ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ το KEAK μπορεί να διατηρηθεί στην CA, η πάχυνση και ακαμψία των κοιλιών χωρίς αντισταθμιστικά ικανοποιητική κοιλιακή διαστολή έχει ως αποτέλεσμα σταθερό, χαμηλό όγκο εξώθησης και επομένως χαμηλή καρδιακή παροχή, καθιστώντας την CA φαινοτυπικά διακριτή από τις μη αμυλοειδείς αιτιολογίες καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με CA εξαρτώνται από τον καρδιακό ρυθμό για την καρδιακή παροχή και επομένως δεν μπορούν να ανεχθούν αρνητικούς χρονοτροπικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των β-αναστολέων και των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.[20,21]

Η κολπική διήθηση αμυλοειδούς οδηγεί σε κολπική μυοπάθεια διαταράσσει την συσταλτικότητα του μυοκυττάρου όπως και την ομοιογενή αγωγή των ερεθισμάτων δημιουργώντας υποστρώμα για την εμφάνιση αρρυθμιών, κάτι που εξηγεί τον ασυνήθιστα υψηλότερο επιπολασμό κολπικών αρρυθμιών στην ΚΑ, ιδίως της κολπικής μαρμαρυγής με πιο χαρακτηριστική την εμφάνιση της στην aTTRwt CA.

Οι κολπικές αρρυθμίες και η απώλεια της κολπικής μηχανικής λειτουργίας αυξάνουν τον κίνδυνο για τη δημιουργία θρόμβων και τελικά πρόκληση καρδιοεμβολικών επεισοδίων. Επιπροσθέτως η εναπόθεση των ινιδίων αμυλοειδούς έχει άμεση κυτταροτοξική δράση στο κολπικό μυοκάρδιο με αποτέλεσμα περαιτέρω ίνωση του κόλπου.[21] Η εμπλοκή του συστήματος αγωγής στην CA οδηγεί σε καθυστερήσεις αγωγιμότητας και κολποκοιλιακούς (atrioventricular, AV) αποκλεισμούς. Διαταραχές αγωγιμότητας στο σύστημα His-Purkinje είναι πιο κοινές και συχνά σχετίζονται με συμπτωματικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενισχύοντας την ανάγκη για βηματοδοτικές συσκευές. Κοιλιακές αρρυθμίες είναι αρκετές συχνές στην CA καθώς τόσο η συσσώρευση ινιδίων αμυλοειδούς στο κοιλιακό μυοκάρδιο όσο και η μικροαγγειακή ισχαιμία ευνοούν την ανάπτυξη κυκλωμάτων επανεισόδου.

Επιπλέον, η πάχυνση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας παρατηρούνται επίσης συχνά στην CA με διαταραχή στη φυσιολογική λειτουργία των βαλβίδων.[4]

Κεφάλαιο 3 – Κλινικά χαρακτηριστικά και μη καρδιακές ενδείξεις

Η χαρακτηριστική κλινική παρουσίαση της CA περιλαμβάνει μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, που εκδηλώνεται ως προοδευτική επιδεινούμενη δύσπνοια κατά την κόπωση ή την ηρεμία, ορθόπνοια, ή/και σημεία ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας, συμπεριλαμβανομένου οιδημάτων των κάτω άκρων και της διάτασης των σφαγιτιδίων. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις, μπορεί να παρατηρηθεί ασκίτης σε πιο σοβαρή ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Σπανιότερα, σε ακραίες καταστάσεις, ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν σε καρδιογενές σοκ.[22] Λόγω της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, οι ασθενείς με CA μπορεί να εμφανίσουν κλασική στηθάγχη ακόμη και απουσία αποφρακτικής επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου, σύμπτωμα με κακή προγνωστική αξία.[23,24] Θεωρείται ότι η εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων στο διάμεσο χώρο, στα ενδοκαρδιακά αγγεία και στις περιαγγειακές περιοχές της καρδιάς προκαλεί αυξημένη στεφανιαία μικροαγγειακή αντίσταση και μειωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής, οδηγώντας σε ισχαιμικά συμπτώματα.[24] Μια άλλη τυπική εκδήλωση στην CA είναι η συγκοπή, η οποία μπορεί να προκληθεί από δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος ή από αρρυθμία. Παρά το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία, οι βραδυαρρυθμίες, ιδιαίτερα οι καρδιακοί αποκλεισμοί, είναι συχνά οι πρώτες που εκδηλώνονται στην CA. Σε ηλικιωμένα άτομα με wtATTR μπορεί να συνυπάρχει σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας σε ποσοστό περίπου 12% με προτεινόμενους διαγνωστικούς αλγόριθμους για την διερεύνηση και διάγνωση της ΚΑ στους ασθενείς αυτούς.[25]

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η αμυλοείδωση είναι μια πολυσυστηματική νόσος με δυνατότητα προσβολής πολλαπλών οργάνων. Υπάρχουν πολλές μη καρδιακές ενδείξεις που αυξάνουν την υποψία (Εικόνα 3). Το χαρακτηριστικό της wtATTR είναι τα ορθοπεδικά συμπτώματα. Η πιο πρώιμη και πιο διαδεδομένη μη καρδιακή εκδήλωση είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, το οποίο προκαλείται από την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων στον εγκάρσιο καρπικό σύνδεσμο και στον τενοντοαρθρικό ιστό εντός του καρπιαίου σωλήνα. Η επίπτωση του συνδρόμου αγγίζει περίπου το 25% των ασθενών με wtATTR, δύναται να προηγείται της καρδιακής προσβολής από 5 έως 9 χρόνια και αποτελεί πλέον “red flag” στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς και θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.[26]

Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 10%-16% των ασθενών έχουν εναποθέσεις αμυλοειδούς στο τενόντιο έλυτρο κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης καρπιαίου σωλήνα, ενώ μόνο έως 2% των ασθενών έχουν CA εκείνη τη στιγμή. Δεν έχουν αποσαφηνιστεί οι μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις εναποθέσεις ενώ έχει προταθεί η επαναλαμβανόμενη μηχανική διέγερση τόσο των τενόντων όσο και του μυοκαρδίου σαν τον κυριότερο μηχανισμό που ευθύνεται για την ιστική διείσδυση και εναπόθεση των ινιδίων. [27] Πέντε έως δεκαπέντε χρόνια μετά την αμφοτερόπλευρη χειρουργική επέμβαση καρπιαίου σωλήνα, τα άτομα στην έρευνα CACTUS (Cardiac Amyloidosis Carpal Tunnel Syndrome) ελέγχθηκαν για CA και τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο επιπολασμό κατά 5%. Είναι σημαντικό ότι η κλινική απόδοση ήταν υψηλότερη (> 1 στους 5 με διάγνωση CA) όταν η ανάλυση επικεντρώθηκε σε μη παχύσαρκους ηλικιωμένους άνδρες ($\Delta\text{ΜΣ} < 30 \text{ kg/m}^2$ και ηλικία ≥ 70 ετών), δείχνοντας τη δυνατότητα συστηματικού προδιαγνωστικού ελέγχου σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με στόχο την έγκαιρη αποκάλυψη της CA σε πρωιμότερα στάδια. [28] Επιπρόσθετα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω σπονδυλικής στένωσης στην οσφυϊκή μοίρα, στο 1/3 αυτών ανευρίσκεται εναπόθεση αμυλοειδούς στους σπονδύλους, σχεδόν αποκλειστικά στην ATTRwt. Με την αύξηση της ηλικίας στους ασθενείς >75 ετών η επίπτωση της CA από τρανσθυρετίνη είναι 2.5 φορές περισσότερη σε σχέση με ασθενείς <75 ετών. [29] Η αυθόρμητη ρήξη του περιφερικού τένοντα του δικεφάλου αντιπροσωπεύει εναπόθεση ATTR στον τένοντα του δικεφάλου και έχει αναφερθεί στο 33% των ασθενών με wtATTR σε σύγκριση με τον επιπολασμό 2,5% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς αμυλοειδές. [30] Επιπλέον, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με wtATTR είχαν υψηλότερο ποσοστό ολικών αρθροπλαστικών ισχίου και γόνατος με μια μέσο διάστημα 8 ετών προ της εμφάνισης της CA αν και περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να διαπιστωθεί η επίπτωση. [31]

	AL	wtATTR	hATTR
Καρδιομυοπάθεια			
Νευροπάθεια			
Ορθοστατική υπόταση			
Σοβαρή σπονδυλική στένωση			
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα			
Ατραυματική ρήξη δικεφάλου			
Οφθαλμοπάθεια			
Εντεροπάθεια			
Μακρογλωσσία			
Ηπατοπάθεια			
Νεφροπάθεια			
Βρογχοκήλη			

Εικόνα 3: Τοποθεσίες που εμπλέκονται στη συστηματική αμυλοείδωση στο σώμα.

Στην AL μπορεί να εμπλέκεται οποιοδήποτε εξωκαρδιακό σημείο εκτός από τον εγκέφαλο. Το πιο κοινό προσβεβλημένο όργανο είναι ο νεφρός, κατάσταση που τυπικά εκδηλώνεται ως πρωτεϊνουρία και νεφρωσικό σύνδρομο από συσσώρευση αμυλοειδούς στο σπείραμα. Σε περίπου 10% των ασθενών, η εναπόθεση αμυλοειδούς εμφανίζεται στα νεφρικά αγγεία και στο σωληνάριο, προκαλώντας νεφρική ανεπάρκεια χωρίς σημαντική πρωτεϊνουρία.[32] Σπάνια, η AL μπορεί να παρουσιαστεί με οξεία νεφρική βλάβη λόγω σωληναριακής νεφροπάθειας από το αμυλοειδές.[33] Η ηπατομεγαλία είναι μια κοινή πάθηση που μπορεί να προκύψει από συμφόρηση από δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή από διήθηση αμυλοειδούς στο ήπαρ. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί ορθοστατική υπόταση, δυσαντονομία, γαστροπάρεση, στυτική δυσλειτουργία και επηρεασμένη εντερική κινητικότητα. Η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε επώδυνη, αμφοτερόπλευρη, περιφερική αισθητική νευροπάθεια που εξελίσσεται σε κινητική νευροπάθεια. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου της AL είναι η μακρογλωσσία, η οποία είναι σημάδι προσβολής μαλακών ιστών.[4]

Κεφάλαιο 4 – Μη επεμβατική διαγνωστική αξιολόγηση και ο ρόλος της πολυτροπικής απεικόνισης

4.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Καταγραφή χαμηλών δυναμικών (πλάτος QRS μικρότερο από 5 mm στις απαγωγές των άκρων ή μικρότερο από 10 mm στις προκαρδιακές απαγωγές) σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών θεωρείται γενικά ως κλασικό εύρημα στην CA. Η αναντιστοιχία μεταξύ της υπερτροφίας των κοιλιών υπερηχογραφικά και χαμηλών δυναμικών σε ΗΚΓ είναι ενδεικτική της CA επειδή η πάχυνση προκαλείται από διήθηση αμυλοειδούς και όχι από πραγματική υπερτροφία καρδιομυοκυττάρων. Είναι σημαντικό ότι χαμηλά δυναμικά ανιχνεύονται μόνο στο 35% περίπου των ασθενών με ATTR και στο 55% των ασθενών με AL, και επομένως η απουσία κριτηρίων χαμηλής τάσης δεν αποκλείει την CA.[34] Συχνά εκδηλώνεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου και έχει προγνωστικές επιπτώσεις.[34,35] Η εσφαλμένη αντίληψη ότι η CA δεν μπορεί να εμφανιστεί με υψηλή τάση στο ΗΚΓ μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση, καθώς περίπου το 10% των ασθενών με CA πληρούν τα κριτήρια ΗΚΓ για LVH(κριτήρια Sokolov-Lyon).[35] Από 64 ασθενείς με hATTR με μετάλλαξη V122I, το 25% των ασθενών είχε ΗΚΓ τη στιγμή της διάγνωσης που ικανοποιούσε τα κριτήρια LVH.[36]

Το μοτίβο ψευδοεμφράγματος, το οποίο παρατηρείται στο 50% των ασθενών, είναι ένα άλλο τυπικό εύρημα στο ΗΚΓ.[37] Άλλα χαρακτηριστικά ΗΚΓ που αντανakλούν τη γενικευμένη διηθητική φύση αυτής της νόσου περιλαμβάνουν αποκλεισμό δεσμών, κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό ποικίλου βαθμού και ανωμαλίες των συμπλεγμάτων QRS, που αντιπροσωπεύουν ανωμαλίες της ενδομυοκαρδιακής αγωγιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς.[38] Ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού είναι ένα κοινό εύρημα κατά τη διάγνωση και δυνητικά προσδιορίζει ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφύτευση βηματοδότη μελλοντικά.[36]

4.2. Ηχοκαρδιογράφημα

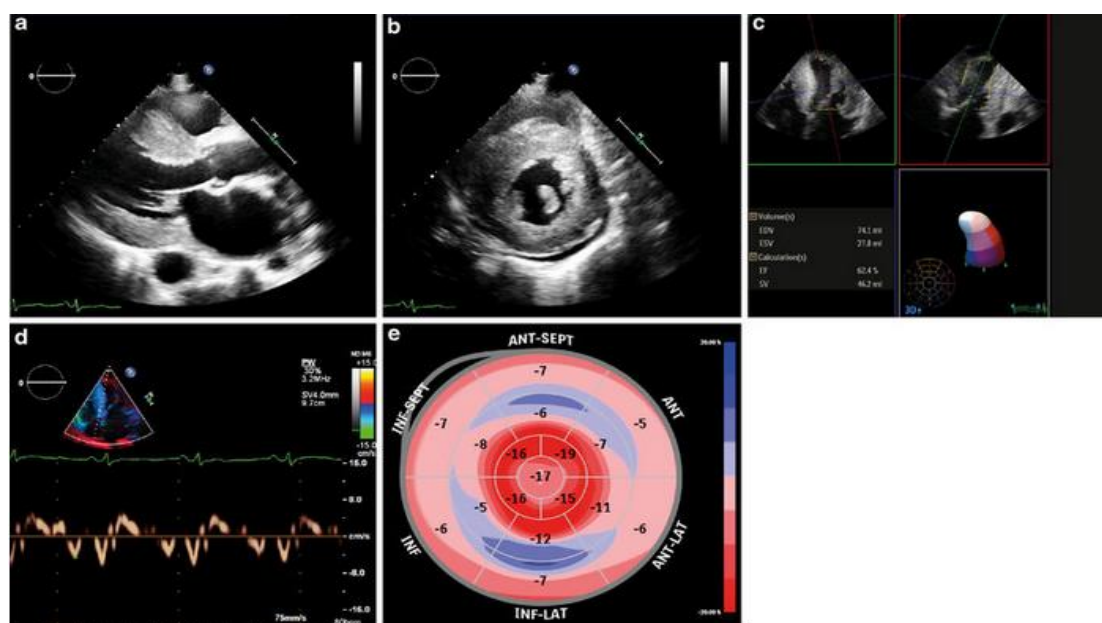
Η πρώτη και πιο ευρεία χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης που μπορεί να αναδείξει παραμέτρους ενδεικτικούς για CA είναι η ηχοκαρδιογραφία, μαζί και άλλα

νοσήματα όμως που χρήζουν διαφοροδιάγνωσης όπως η νόσος Fabry, η υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η στένωση της αορτής. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζονται συχνά με αυξημένο πάχος τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας (LV). Στην πλειοψηφία των ασθενών η υπερτροφία είναι συγκεντρική, αν και στο 23% των ασθενών με wtATTR, έχει παρατηρηθεί και ασύμμετρη πάχυνση.[39] Το πάχος ιδίως του μεσοκοιλιακού διαφράγματος συχνά ξεπερνά τα 15mm με το μέγεθος του αριστερής κοιλίας να είναι εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρείται συνήθως αυξημένος ο δείκτης εκκεντρότητας όπως, αυξημένος δείκτης μυοκαρδιακής μάζας ($\text{cardiac mass index} > 115 \text{ g/m}^2$) και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων ($\text{RWT} > 0.42$)[40] Είναι σημαντικό ότι ένα υποσύνολο ασθενών με CA μπορεί να έχει φυσιολογικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας και πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος $< 12 \text{ mm}$ και αυτό ανευρίσκεται σε ασθενείς με AL. Στους περισσότερους ασθενείς το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας παραμένει διατηρημένο ($> 50\%$)[41] Σπάνια, οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυναμική απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας ιδίως σε περιπτώσεις ασύμμετρης υπερτροφίας του ΜΚΔ που μιμείται την υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.[42] Η ταυτόχρονη πάχυνση της δεξιάς κοιλίας (πάχος τοιχώματος $> 4 \text{ mm}$) είναι συχνή, αλλά δεν είναι πάντα παρούσα στην CA και η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας αποτελεί κοινή συνέπεια της διήθησης αμυλοειδούς. Άλλα τυπικά ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το πάχος, την υπερτροφία του δεξιού και αριστερού κόλπου με διάταση αυτών και επηρεασμένη συσταλτικότητα. Παρατηρείται ήπια πάχυνση των βαλβίδων κυρίως της αορτικής και όπως έχει ήδη περιγραφεί μπορεί να συνυπάρχει στενωτική συμπεριφορά αυτής. Η χαρακτηριστική εικόνα του λαμπυρίζοντος μυοκαρδίου που πιστεύεται ότι είναι ένα κλασικό χαρακτηριστικό της CA, είναι μη ειδική και δεν ανευρίσκεται συχνά. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με CA έχουν φυσιολογικό ΚΕΑΚ κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αυτό μπορεί να μειωθεί σταδιακά καθώς η νόσος εξελίσσεται.[43]

Η χρήση της Doppler ηχοκαρδιογραφίας είναι χρήσιμη στην ανάδειξη της διαστολικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου με περιοριστική φυσιολογία και τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της κοιλίας. Παρατηρείται αυξημένος λόγος του κύματος Ε προς το κύμα Α στη διαμυτροειδική ροή ($E/A > 2$), χαμηλό χρόνο επιβράδυνσης του κύματος Ε(Dt). Ταυτόχρονα η χρήση του ιστικού doppler αναδεικνύει χαμηλές διαστολικές ταχύτητες Έ τόσο στο πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο

όσο και στο μέσο-διαφραγματικό ($E < 5 \text{ cm/s}$). Περικαρδιακή συλλογή είναι αρκετά συχνό να παρατηρηθεί είτε τμηματικά είτε κυκλοτερώς.

Η ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση και η μέτρηση των συμβατικών παραμέτρων έχει περιορισμούς στη διαφοροδιάγνωση υπερτροφικών μυοκαρδιοπαθειών. Όλο και πιο ευρεία χρήση πλέον καταλαμβάνει ο υπολογισμός της επιμήκους παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (global longitudinal strain, GLS). Έχει παρατηρηθεί πως ενώ το συνολικό επίμηκες strain είναι μειωμένο με απόλυτες τιμές $\text{GLS} < -15\%$, στοιχείο μη ειδικό για την CA, επηρεάζονται τα βασικά και μέσα τμήματα της αριστερής κοιλίας ενώ σχετικά φυσιολογικά είναι τα κορυφαία καρδιακά τμήματα- apical sparing[44]. Η CA έχει ένα κλασικό μοτίβο GLS στο οποίο τα βασικά και τα μεσαία τμήματα έχουν σοβαρή βλάβη, ενώ το κορυφαίο τμήμα είναι σχετικά φυσιολογικό, δημιουργώντας μια χαρακτηριστική εμφάνιση "cherry-on-top". Ένα σχετικά φυσιολογικό κορυφαίο καρδιακό τμήμα είναι ικανό να διαφοροποιήσει την CA από την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και τη στένωση της αορτής με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Πρόσφατα νέοι δείκτες βασιζόμενοι στις μεθόδους παραμόρφωσης έχουν προταθεί για την ακριβέστερη διαφοροδιάγνωση της CA από τις υπερτροφικές μυοκαρδιοπάθειες. Τέτοιοι δείκτες αποτελούν το σχετικό κορυφαίο επίμηκες strain (λόγος κορυφαίου προς το άθροισμα του βασικού και μέσου strain $\text{Ratio} > 2.9$), ο λόγος του κλάσματος εξώθησης προς το συνολικό επίμηκες strain (EFSR) με τους συγγραφείς να καταλήγουν πως παρουσιάζουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στην διάγνωση της CA από τις υπόλοιπες μυοκαρδιοπάθειες. [44-45]



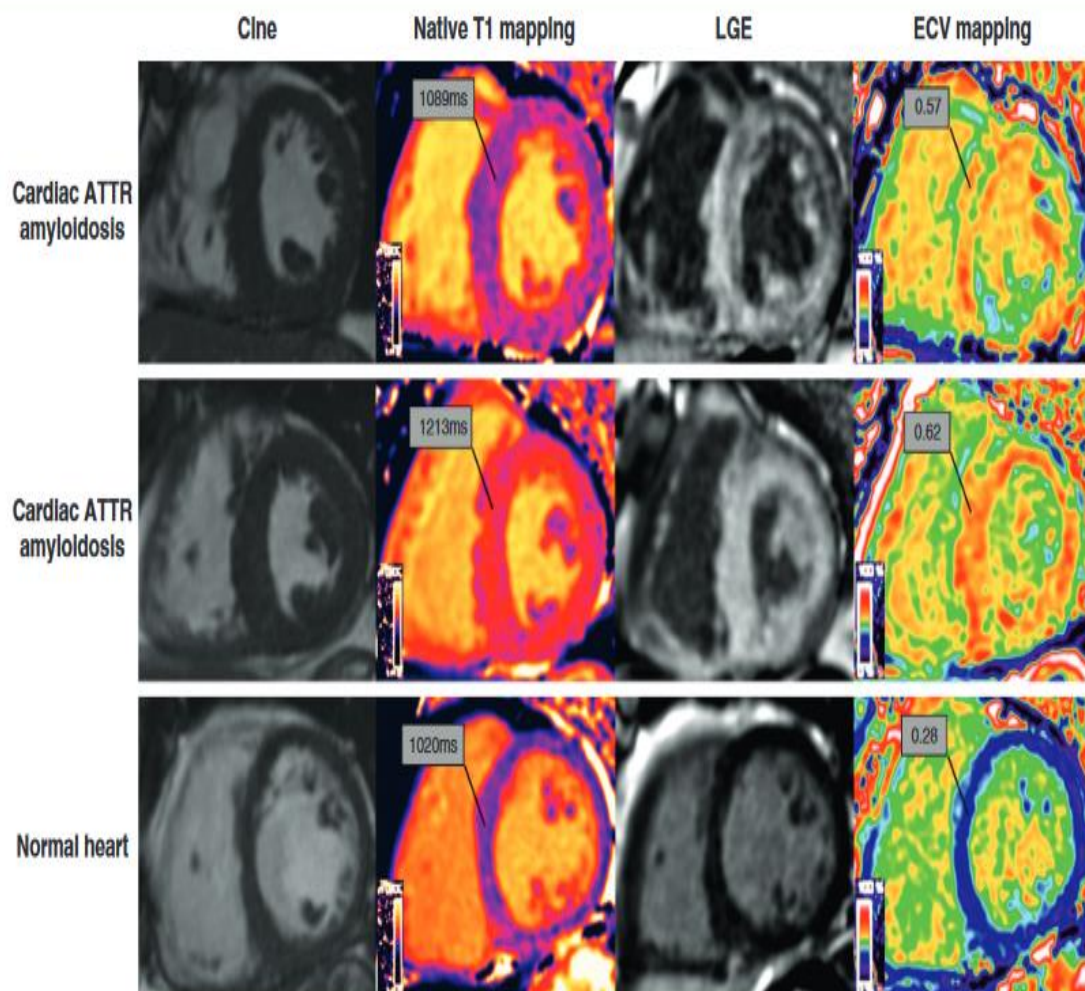
Εικόνα 4: Υπερηχογραφική μελέτη ασθενούς με CA –Υπολογισμός GLS, εικόνα apical sparing .

4.3. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MTK) παίζει κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση της CA από άλλους υπερτροφικούς φαινοτύπους παρέχοντας τρισδιάστατη δομική και λειτουργική απεικόνιση, υψηλότερη ανάλυση από την ηχοκαρδιογραφία και δυνατότητα για ιστικό χαρακτηρισμό. Ωστόσο, δεν μπορεί να κάνει αξιόπιστη διάκριση μεταξύ ATTR και AL. Η διήθηση αμυλοειδούς οδηγεί σε μη φυσιολογική κινητική (nulling) του γαδολίνιου, που παρατηρείται στην απεικόνιση ανάκτησης μετά την αναστροφή του γαδολίνιου στην T1 ακολουθία, οπότε το γαδολίνιο και το αίμα εκμηδενίζονται ταυτόχρονα. Ως αποτέλεσμα της διήθησης αμυλοειδούς, ο εξωκυττάριος χώρος συχνά μεγεθύνεται στην CA. Το γαδολίνιο κατανέμεται παθητικά στον διευρυμένο εξωκυττάριο χώρο που δημιουργείται από αμυλοειδή ινίδια, παράγοντας τυπικό μοτίβο διάχυτης, κυρίως υπενδοκαρδιακής αλλά και/ή διατοιχωματικής όψιμης ενίσχυσης του γαδολίνιου (late gadolinium enhancement, LGE) που είναι παθογνωμονική για την CA.[46] Η πρόγνωση προβλέπεται επίσης από το πρότυπο LGE, καθώς η διατοιχωματική ενίσχυση είναι ενδεικτική της προχωρημένης καρδιακής αμυλοείδωσης και έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση.[47] Η πιθανότητα νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 30 mL/min είναι το μόνο μειονέκτημα στη χρήση σκιαγραφικών παραγόντων με βάση το γαδολίνιο.[48]

Η χαρτογράφηση T1, ποσοτικοποίηση με βάση τα εικονοστοιχεία των μετρούμενων χρόνων διαμήκους χαλάρωσης, επεκτείνει περαιτέρω την ικανότητα της MTK να χαρακτηρίζει το μυοκάρδιο και επιτρέπει μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της απόκρισης των μυοκυττάρων. Το εγγενές T1 (χρόνος T1 πριν από τη χορήγηση σκιαγραφικού-native T1) είναι ένας μετρήσιμος και ευαίσθητος δείκτης CA, ο οποίος βρέθηκε ότι είναι αυξημένος στα πρώιμα στάδια πριν από την ανάπτυξη κοιλιακής πάχυνσης ή ανιχνεύσιμου LGE.[49] Εκτός από τη βοήθεια στη διάγνωση της CA, η εγγενής χαρτογράφηση T1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, όπως επίσης και από τη διαφοροδιάγνωση από άλλες μυοκαρδιοπάθειες (π.χ υπερτροφική). Χρόνος T1 πριν από την αντίθεση >1044 ms για AL και > 1077 ms για ATTR έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση.[50,51] Η χαρτογράφηση με T1 ακολουθία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κλάσματος του εξωκυττάριου όγκου(extracellular volume, ECV) του μυοκαρδίου, όπως και στην ποσοτικοποίηση του φορτίου του αμυλοειδούς στο μυοκάρδιο και έχει

βρεθεί συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου τόσο σε AL όσο και σε ATTR, αποτελώντας ιδιαίτερα αξιόπιστο διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη.[52] Επιπλέον, η μέτρηση του ECV μπορεί να παίζει ρόλο στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών με AL στη θεραπεία με υποχώρηση του αμυλοειδούς στον εξωκυττάριο όγκο και του οιδήματος συμβατό με απεικονίσεις και σε άλλους ιστούς.[53] Τέλος, η χαρτογράφηση με T2 ακολουθία είναι μια μέθοδος χαρακτηρισμού ιστού μέσω της απεικόνισης και ποσοτικοποίησης του οιδήματος του μυοκαρδίου και χρησιμεύει ως συμπλήρωμα των T1, LGE και ECV. Η T2 είναι αυξημένη τόσο σε ATTR όσο και σε AL, υψηλότερες τιμές έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με AL άνευ θεραπείας σε σύγκριση με ασθενείς με AL και ATTR που έλαβαν θεραπεία και έχει αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικής σημασίας στην AL.[54]



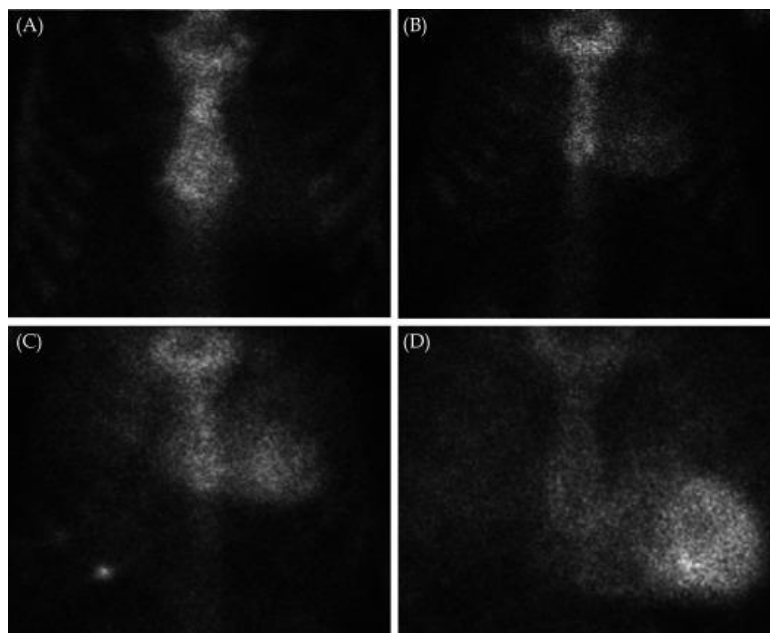
Εικόνα 5: Λήψεις φυσιολογικού και αμυλοειδικού μυοκαρδίου στο βραχύ άξονα σε μαγνητική καρδιάς και διαφορετικές ακολουθίες

4.4. Σπινθηρογράφημα

Το πυρηνικό σπινθηρογράφημα με τη χρήση οστικών ραδιοϊχνηλατών είναι η μόνη μέθοδος απεικόνισης που μπορεί να διαγνώσει μη επεμβατικά την ATTR, αποφεύγοντας την ανάγκη για βιοψία μυοκαρδίου. Στις ΗΠΑ είναι διαθέσιμος ο ιχνηθέτης ^{99m}Tc -πυροφωσφορικού (^{99m}Tc -PYP), ενώ στην Ευρώπη χρησιμοποιούνται το ^{99m}Tc -υδροξυμεθυλενοδιφωσφονικό (^{99m}Tc -HMDP) και το ^{99m}Tc -διφωσφονο-1,2-προπανοδικαρβοξυλικό οξύ (^{99m}Tc DPD), που παρουσιάζουν συγκρίσιμες διαγνωστικές επιδόσεις, όπως και το πρωτόκολλο είναι σχετικά απλό χωρίς να απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς.[55] Τα ραδιοφάρμακα αυτά εμφανίζουν εντονότερη πρόσληψη στην aTTR CA από την AL διαχωρίζοντας έτσι πιο εύκολα τις δύο αυτές μορφές. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι μικροαποτιτανώσεις και επασβεστώσεις ανάμεσα στα ινίδια του αμυλοειδούς αποτελούν τη βάση της εκλεκτικότητας του σπινθηρογραφήματος οστών για ATTR, καθώς η πυκνότητα των μικροαποτιτανώσεων είναι υψηλότερη στην ATTR σε σύγκριση με την AL (μέσος όρος = 16,8 έναντι 6,5 ανά $200 \times$ πεδίο, $P = 0,008$), ανεξάρτητα από την ηλικία, την καρδιακή λειτουργία και τα επίπεδα ασβεστίου και κρεατινίνης στον ορό. Ακόμα θεωρείται πως η πρόσληψη του ραδιοφραμάκου σχετίζεται με τη χρονική διάρκεια της εναπόθεσης, οπότε και τόσο πιο έντονη θα είναι η καθήλωση του ραδιοφραμάκου.[56]

Η ερμηνεία του πυρηνικού σπινθηρογραφήματος χρησιμοποιεί μια ημιποσοτική μέθοδο οπτικής βαθμολόγησης της πρόσληψης ιχνηθέτη. Η πρόσληψη ιχνηθέτη του μυοκαρδίου συγκρίνεται με την οστική πρόσληψη του θωρακικού κλωβού με ένα απλό σχήμα στο οποίο ο βαθμός 0 είναι μη πρόσληψη από το μυοκάρδιο, ο βαθμός 1 είναι ήπια πρόσληψη από το μυοκάρδιο (λιγότερο από ό, τι στα οστά), ο βαθμός 2 είναι όταν η πρόσληψη από το μυοκάρδιο είναι ίση με αυτή στα οστά και ο βαθμός 3 είναι όταν υπάρχει σημαντική πρόσληψη από το μυοκάρδιο (μεγαλύτερη από ό, τι στα οστά).[57] Μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ATTR αποδεδειγμένη με βιοψία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτοί οι οστικοί ιχνηλάτες προσέφεραν 100% ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία για την ATTR όταν παρατηρήθηκε πρόσληψη βαθμού 2 ή 3 απουσία παραπρωτεϊναιμίας.[58] Η ποσοτική αξιολόγηση της πρόσληψης ιχνηθέτη του μυοκαρδίου περιλαμβάνει τη χάραξη κυκλικών περιοχών ενδιαφέροντος πάνω από την καρδιά και τη σύγκριση του με το ετερόπλευρο θωρακικό τοίχωμα και τον ποσοτικό προσδιορισμό της

πρόσληψης ραδιοϊχνηλάτη χρησιμοποιώντας την αναλογία καρδιάς προς ετερόπλευρο πνεύμονα (heart-to-contralateral lung, H/CL). Ο λόγος H/CL μεγαλύτερος από 1,5 σημαίνει διάγνωση ATTR και ένας λόγος $\geq 1,6$ σχετίζεται με κακή επιβίωση.[59, 60] Άλλη μία ποσοτική μέτρηση είναι η βαθμονόμηση της πρόσληψης στην καρδιά έναντι έναντι των πλευρών με την κλίμακα Perugini όπου τιμές >2 εμφανίζουν 100% ευαισθησία για την παρουσία aTTR KA και 100% ειδικότητα για την διάκριση από AL KA, με ήπια πρόσληψη (βαθμός =1) να εγείρει την υποψία για άλλου τύπου KA.



Εικόνα 6: Ημιοποτική μέθοδος οπτικής βαθμολόγησης της πρόσληψης ιχνηθέτη σε σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc -πυροφωσφορικού. (A): βαθμός 0- καμία πρόσληψη από το μυοκάρδιο. (B): βαθμός 1- ήπια πρόσληψη από το μυοκάρδιο (λιγότερη από ό,τι στα οστά). (C): βαθμός 2 - η πρόσληψη από το μυοκάρδιο είναι ίση με αυτή στα οστά και (D): βαθμός 3- ουσιαστική πρόσληψη μυοκαρδίου (μεγαλύτερη από ό,τι στα οστά).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς με AL μπορεί να παρουσιάζουν οπτικό βαθμό 1 ή 2, το σπινθηρογράφημα με οπτικό βαθμό 2 ή 3 που χαρακτηρίζει την πρόσληψη του μυοκαρδίου έχει υψηλή ευαισθησία $>99\%$ για το ATTR αλλά χαμηλότερη ειδικότητα $82\%–86\%$.[59,61] Ως εκ τούτου, δεδομένου ότι το σπινθηρογράφημα οστών από μόνο του δεν μπορεί να εδραιώσει οριστικά τη διάγνωση της ATTR και να αποκλείσει την AL, στην πράξη το πρωτόκολλο οφείλει να περιλαμβάνει την πραγματοποίηση και την πραγματοποίηση των υπόλοιπων εργαστηριακών εξετάσεων (ανοσοκαθήλωση + ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, ποσοτικοποίηση ελαφρών αλυσίδων και την αναλογία κ/λ αλύσεων για τη νόσο AL).

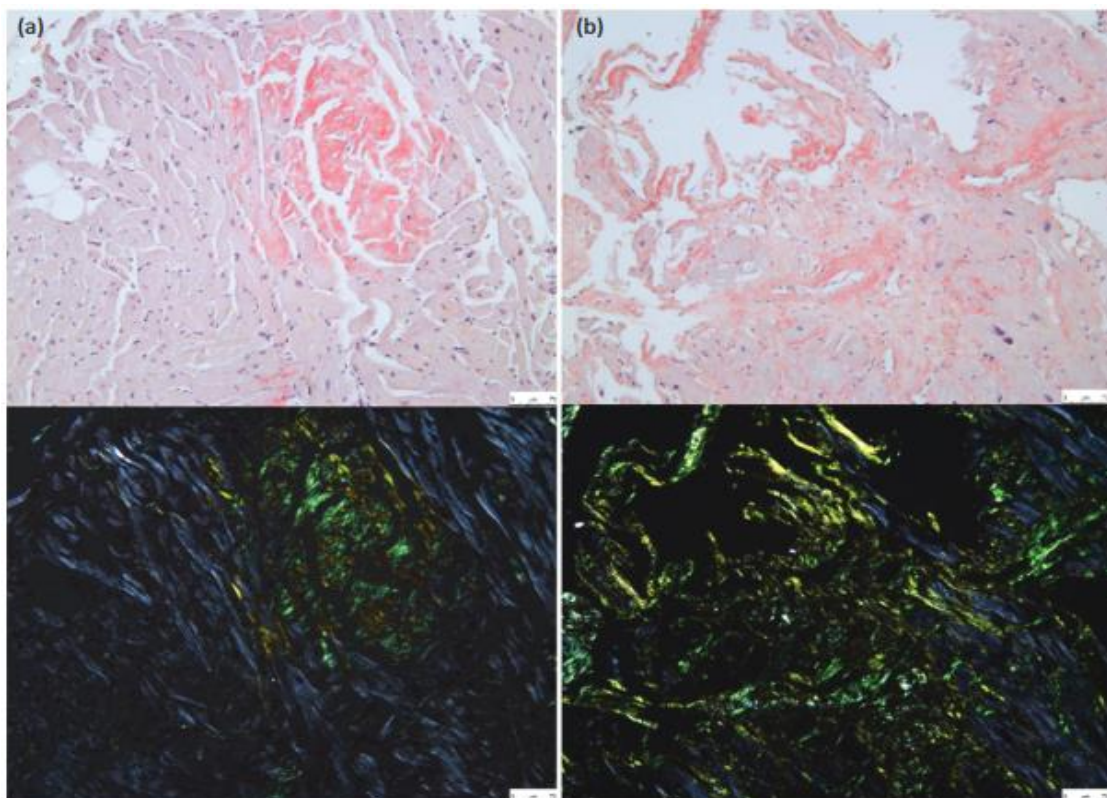
Το σπινθηρογράφημα έχει 100% ειδικότητα εάν η εξέταση για AL στα ούρα και στον ορό είναι αρνητική. Επομένως, ακόμη και απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης, η ATTR μπορεί να διαγνωστεί με σιγουριά σε ασθενείς που εμφανίζουν τυπικούς κλινικούς φαινοτύπους (όπως ιστορικό αμφοτερόπλευρης χειρουργικής επέμβασης καρπιαίου σωλήνα), έχουν μη αναγνωρίσιμη μονοκλωνική γαμμαπάθεια στο αίμα και τα ούρα, έχουν πρόσληψη ιχνηθέτη στην καρδιά βαθμού 2 ή 3 σε σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc -PYP και έχουν ηχοκαρδιογραφικά ή/και MTK χαρακτηριστικά σύμφωνα με CA.[4]

Άλλη μία πολλά υποσχόμενη χρήση του σπινθηρογραφήματος αποτελεί η εκτίμηση ανταπόκρισης του ασθενούς με CA στους οποίους έχει γίνει έναρξη θεραπείας. Ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί το κατάλληλο χρονικό διάστημα μετά την θεραπεία για την απεικόνιση αλλά μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών με aTTR CA έχουν δείξει μείωση των δεικτών πρόσληψης (SUV max) στους 6 μήνες . Θα πρέπει να τονιστεί ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επιλογή της κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου εκτίμησης στο μέλλον.

Κεφάλαιο 5 – Ιστολογική επιβεβαίωση

Η ιστολογική επιβεβαίωση και ο τύπος του αμυλοειδούς θα πρέπει να ελεγχθούν σε ασθενείς με ανιχνεύσιμη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, η οποία εγείρει την υποψία για AL. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω αρνητικό σπινθηρογράφημα δεν αποκλείει τη διάγνωση της AL, συνεπώς οριστική τεκμηρίωση απαιτεί πάντα βιοψία. Μερικές φορές, απαιτείται διάγνωση ιστού για τον εντοπισμό της ATTR όταν στο πυρηνικό σπινθηρογράφημα ο οπτικός βαθμός είναι < 2 , ο εργαστηριακός έλεγχος είναι αρνητικός για AL και τα κλινικά, ηχοκαρδιογραφικά ή/και τα αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας υποδηλώνουν CA. Η hATTR που σχετίζεται με τις παραλλαγές Ser77Tyr και P64L έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζεται με άτυπη εμφάνιση στο πυρηνικό σπινθηρογράφημα με πρόσληψη μόνο βαθμού 1, παρά το γεγονός ότι έχει κλασικά κλινικά, μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά στην ηχοκαρδιογραφία και τη MTK.[62] Για αυτούς τους ασθενείς, η διάγνωση ιστού είναι απαραίτητη για τη διάγνωση ATTR CA.

Το μοτίβο διπλής διάθλασης πράσινου σε τομές που βάφονται με ερυθρό του Κονγκό κάτω από μικροσκόπιο πολωμένου φωτός είναι χαρακτηριστικό για την αναγνώριση αμυλοειδούς ιστού. Για να προσδιοριστεί εάν είναι AL ή ATTR, είναι απαραίτητος ο τύπος αμυλοειδούς. Αυτό γίνεται χρησιμοποιώντας φασματομετρία μάζας και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Όταν ο διαγνωστικός έλεγχος δεν είναι οριστικός, ο ασθενής δύναται να υποβληθεί σε βιοψία ιστού. Η βιοψία του ενδομυοκαρδίου έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα της στη διερεύνηση μυοκαρδιοπαθειών αγνώστου αιτιολογίας. Χαρακτηριστικά είναι 100% ευαίσθητη στη διάγνωση της CA με ειδικότητα που κυμαίνεται από 94-100%. Εντούτοις είναι μια επεμβατική μέθοδος με τις κυριότερες επιπλοκές να αποτελούν η διάτρηση του μυοκαρδίου, επιπωματισμός και θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.[63,64] Η βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνα επιθέματος κοιλιακού λίπους είναι μια ασφαλής επιλογή ελάχιστα επεμβατική, η οποία μας παρέχει εξαιρετική θετική προγνωστική αξία και ειδικότητα(100%),ευαισθησία 80-90% για την AL CA αλλά παρέχει χαμηλή ευαισθησία ιδιαίτερα στην wtATTR (περίπου 15%). Επίσης το υψηλό ποσοστό ανεπαρκών δειγμάτων καθιστά τη δοκιμασία αυτή λιγότερο αξιόπιστη. Μια αρνητική λοιπόν βιοψία λίπους δεν αποκλείει πλήρως την ύπαρξη CA και τίθεται η εναλλακτική επιλογή για εκ νέου λήψη βιοψιών ορθού ή σιελογόνων αδένων.[65]



Εικόνα 7: Ιστολογικά δείγματα ενδομυοκαρδιακής βιοψίας και χαρακτηριστικές χρώσεις (a) wtTTR CA , (b) AL CA

Κεφάλαιο 6 – Βιοδείκτες, εργαστηριακή διερεύνηση και σταδιοποίηση καρδιακής αμυλοείδωσης

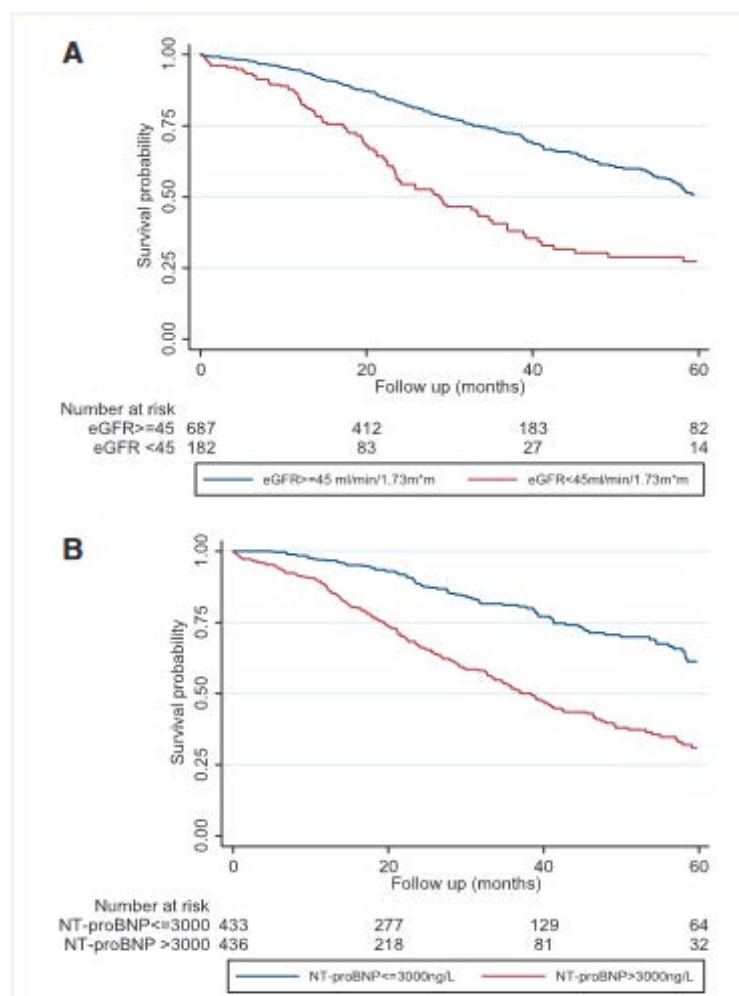
Η διαστρωμάτωση κινδύνου και η σταδιοποίηση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στους βιοδείκτες αίματος. Τα νατριουρητικά πεπτίδια, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (brain natriuretic peptide, BNP) και του N-τελικού-pro BNP, καθώς και η τροπονίνη έχουν εξεταστεί εκτενώς για τη διαγνωστική και προγνωστική τους αξία στην CA. Ενώ τα αυξημένα επίπεδα BNP και NT-proBNP είναι πάντα παρόντα στην CA, τα χρόνια αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ορού δεν είναι ασυνήθιστα και προβλέπουν κακή πρόγνωση, και τα δυσανάλογα υψηλά επίπεδα των βιοδεικτών αυτών βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση από τις λοιπές μυοκαρδιοπάθειες. Χαρακτηριστικά για την επίμονη τροπονιναιμία έχουν προταθεί πολλαπλοί μηχανισμοί όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία, το τοιχωματικό στρες, η άμεση κυτταροτοξική δράση από φλεγμονώδεις κυταροκίνες, νευρορμονική ενεργοποίηση και μικροαγγειακή στεφανιαία δυσλειτουργία. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι παρόντες στην CA και ευνοούν την έκκριση της τροπονίνης μέσω νέκρωσης, απόπτωσης και αποδόμησης των μυοκυττάρων.[66]

Αυτοί οι βιοδείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για να προτείνουν διάφορα συστήματα σταδιοποίησης στην CA για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου. Για την wtATTR, υπάρχουν 2 συστήματα σταδιοποίησης. Το πρώτο χρησιμοποιεί κατώφλια τροπονίνης T (0,05 ng/mL) και NT-proBNP (3.000 pg/mL). Η 4ετής συνολική επιβίωση υπολογίστηκε ότι ήταν 57%, 42% και 18% για το στάδιο I (και οι δύο τιμές κάτω από την αποκοπή), το στάδιο II (μία τιμή πάνω από την αποκοπή) και το στάδιο III (και τα δύο πάνω από το διαχωρισμό), αντίστοιχα.[12] Μια μεταγενέστερη μελέτη που εξέτασε τόσο την wtATTR όσο και την hATTR αντικατέστησε την τροπονίνη με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τιμή 45 mL/min ως ουδό. Η διάμεση επιβίωση ήταν 69, 47 και 24 μήνες στα στάδια I, II και III, αντίστοιχα.[67]

Η προσέγγιση σταδιοποίησης κατά Mayo αρχικά πρότεινε τη χρήση NT-proBNP (<322 ng/L) και τροπονίνης (τροπονίνη -T < 0,035 μg/L ή τροπονίνη-I < 0,1 μg/L) για τη διάγνωση της AL. Τα στάδια I, II και III στη συνέχεια προσδιορίστηκαν από το εάν ο ένας, και οι δύο ή κανένας από αυτούς τους δείκτες ήταν πέρα από το φυσιολογικό όριο.[68] Αναμενόταν διάμεση επιβίωση 27,2, 11,1 και 4,1 μηνών για τα

στάδια I, II και III, αντίστοιχα. Ένα επακόλουθο σύστημα σταδιοποίησης που περιλαμβάνει τη διαφορά μεταξύ εμπλεκόμενων και μη εμπλεκόμενων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (free light chains difference, FLC-diff), τροπονίνης T και NT-proBNP καθορίζονται στα στάδια I, II, III και IV, με βάση το εάν κανένας, ένας, δύο ή και οι τρεις παράγοντες ήταν πάνω από το φυσιολογικό όριο και συσχετίστηκαν με μέση συνολική επιβίωση 94, 40, 14 και 6 μηνών, αντίστοιχα.[69]

Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες όταν τεθεί η υποψία για την ύπαρξη CA εκτός από τον απεικονιστικό έλεγχο και τους βιοδείκτες απαραίτητη είναι και η εργαστηριακή διερεύνηση ιδίως για την AL CA. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να εμπεριέχει τη χρήση ανοσοιστοχημείας με τον προσδιορισμό των κ + λ ελαφρών αλυσίδων όπως και τον λόγο αυτών (παθολογικές τιμές αν ο λόγος κ/λ είναι <0.26 ή >1.65), την ηλεκτροφόρηση και την ανοσοκαθήλωση των πρωτεϊνών του ορού και των ούρων για την ύπαρξη παραπρωτεϊναιμίας.



Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier της πιθανής επιβίωσης με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης(A) και τα επίπεδα NT-proBNP(B)

Διαγνωστικός αλγόριθμος CA

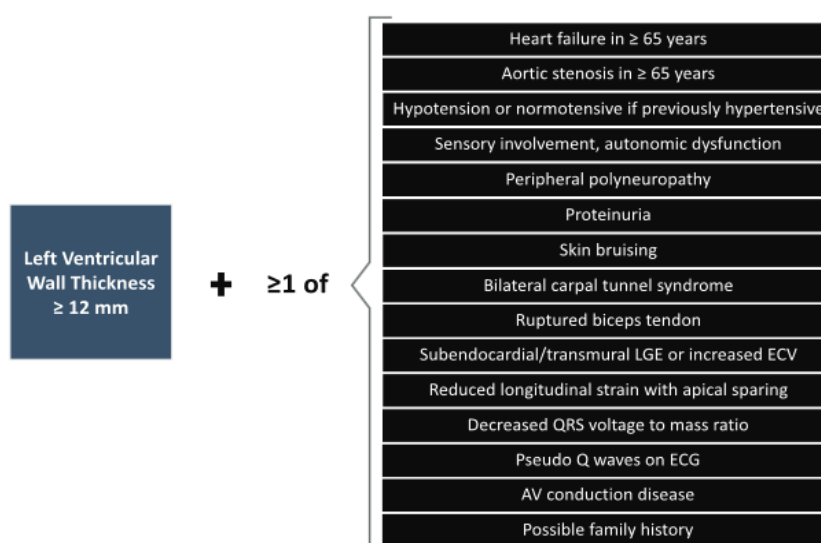
Όπως περιγράφηκε και ανωτέρω η CA εκδηλώνεται με ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων ανάμεσά τους και εξωκαρδιακά τα οποία είναι χρήσιμα για να εγείρουν την υποψία για την ύπαρξη CA. Τα σημεία αυτά “red flags” όπως χαρακτηριστικά αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία όταν συνοδεύονται με τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο είναι αρκετά για να τεθεί στην πλειοψηφία των κλινικών σεναρίων η οριστική διάγνωση. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την καθοδήγηση προς τη σωστή διάγνωση. [70]

A) Σε περίπτωση που το σπινθηρογράφημα είναι αρνητικό μυοκαρδιακής πρόσληψης και ταυτόχρονα υπάρχει αρνητικός έλεγχος για παραπρωτεϊναιμία, η πιθανότητα διάγνωσης της CA παραμένει εξαιρετικά χαμηλή. Μόνο σε περιπτώσεις που παραμένει ισχυρή κλινική υποψία συστήνεται η διενέργεια βιοψίας.

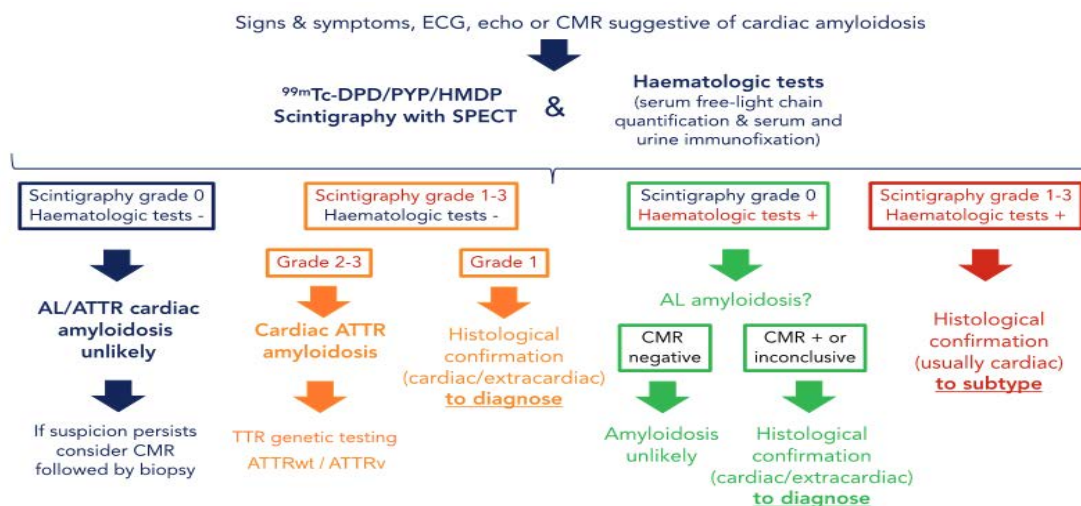
B) Αρνητικός έλεγχος παραπρωτεϊναιμίας με θετικό σπινθηρογράφημα βαθμού 2 ή 3 συνιστά έγκυρη τη διάγνωση CA. Γενετικός έλεγχος δύναται να πραγματοποιηθεί για τη διερεύνηση του τύπου της aTTR CA. Εάν ο βαθμός πρόσληψης είναι 1 απαιτείται ιστολογική ταυτοποίηση.

Γ) Θετικός έλεγχος για παραπρωτεϊναιμία με αρνητικό αποτέλεσμα στο σπινθηρογράφημα συνιστά τον αποκλεισμό ύπαρξης της AL CA. Αν τα απεικονιστικά ευρήματα υποδηλώνουν καρδιακή συμμετοχή ή είναι μη διαγνωστικά απαραίτητος κρίνεται ο έλεγχος για ιστολογική επιβεβαίωση είτε με μυοκαρδιακή ή εξωκαρδιακή βιοψία.

Δ) Θετικός έλεγχος για παραπρωτεϊναιμία με μυοκαρδιακή πρόσληψη στο σπινθηρογράφημα δεν αποκλείει τη συνύπαρξη aTTR CA με AL , ή με κάποια άλλη αιματολογική δυσκρασία. Στην περίπτωση αυτή επιβεβλημένος θεωρείται ο έλεγχος με ενδομυοκαρδιακή βιοψία.



Εικόνα 9:Ευρήματα (red flags) που εγείρουν υποψία για ύπαρξη CA



Εικόνα 10 : Διαγνωστικός αλγόριθμος για τη διάγνωση της ΚΑ προτεινόμενος από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

Κεφάλαιο 7 – Αντιμετώπιση καρδιακής αμυλοείδωσης

7.1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε σύγκριση με ομάδες χωρίς αμυλοειδική καρδιακή ανεπάρκεια, οι ασθενείς με ΚΑ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείας και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας.[71] Τα διουρητικά παραμένουν η κύρια θεραπεία για την αποσυμφόρηση του ασθενούς, σε συνδυασμό με δίαιτα περιορισμένης σε άλας. Η βουμετανίδη και η τορασεμίδη είναι τα προτιμώμενα φάρμακα μεταξύ των διουρητικών αγκύλης, ωστόσο η φουροσεμίδη προτιμάται στην ΚΑ λόγω της καλύτερης βιοδιαθεσιμότητάς της και του πιο σταθερού ρυθμού απορρόφησης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Βασικά, η διαταραχή της κοιλιοαρτηριακής σύζευξης, η μειωμένη κοιλιακή συμμόρφωση και η σχετιζόμενη με την ηλικία αυτόνομη δυσλειτουργία καθιστούν τους ασθενείς με ΚΑ εξαιρετικά ευάλωτους στα διουρητικά. Ως εκ τούτου, η υπερβολική διούρηση μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια.[72]

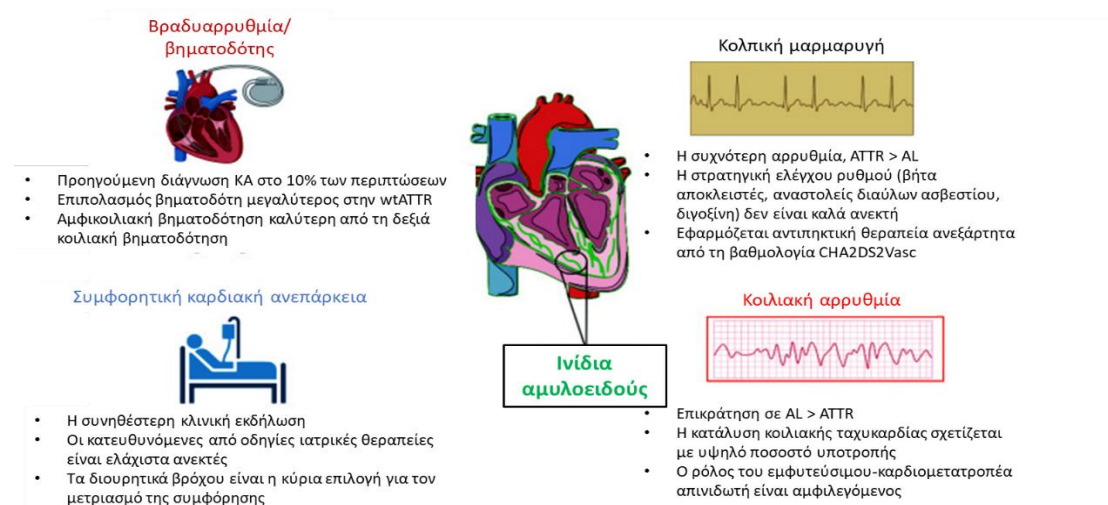
Η διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται ακόμη πιο δύσκολη σε ασθενείς με ΚΑ με συστολική δυσλειτουργία, καθώς οι περισσότερες από τις κατευθυνόμενες από τις κατευθυντήριες οδηγίες ιατρικές θεραπείες είναι γενικά οριακά ανεκτές. Σε συνθήκες σταθερά χαμηλού όγκου εξώθησης, η αρνητική χρονοτροπική δράση των β-αναστολέων μειώνει την αντισταθμιστική αύξηση στον καρδιακό ρυθμό που απαιτείται για τη διατήρηση της κατάλληλης καρδιακής παροχής. Οι αναστολείς των

υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπορεί να επιδεινώσουν την υποκείμενη προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία και να προκαλέσουν συμπτωματική υπόταση, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Οι μη-διυδροπυριδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου δεν συνιστώνται στην CA, καθώς μπορούν να συνδεθούν με τα ινίδια αμυλοειδούς, προκαλώντας ενισχυμένα αρνητικά χρονοτροπικά αποτελέσματα [73,74] Ενώ η διγοξίνη μπορεί επίσης να συνδεθεί με ινίδια αμυλοειδούς, η προσεκτική χρήση με χαμηλότερες δόσεις και η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να διασφαλίσουν την ασφαλή χορήγηση στην ΚΑ.[75,76]

7.2. Αρρυθμίες

7.2.1. Κολπική αρρυθμία

Οι ασθενείς με CA έχουν υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας χωρίς CA και ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στην wtATTR από ό, τι στην hATTR όσο και στην AL (Εικόνα 5).[77,78] Υπάρχουν διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενισχύουν την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής στην CA, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής διήθησης αμυλοειδούς, της ηλεκτρομηχανικής διαταραχής από την εναπόθεση αμυλοειδούς, του αυξημένου κολπικού μεταφορτίου, της αυξημένης πίεσης του κολπικού τοιχώματος και της αναδιαμόρφωσης του θαλάμου και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.[77]



Εικόνα 11: Σύνοψη βασικών σημείων στη διαχείριση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και των αρρυθμιών στην καρδιακή αμυλοείδωση.

Δεδομένου ότι η χορήγηση αυτών των αρνητικών χρονοτροπικών φαρμάκων συνήθως προκαλεί συμπτωματική ορθοστατική υπόταση και καρδιακή αντιρρόπηση, η μέθοδος ελέγχου του ρυθμού συχνά δεν είναι καλά ανεκτή. Επιπλέον, η απώλεια του τόσο απαραίτητου κολπικού «λακτίσματος» στην CA επιδεινώνει τη διαταραχή της κοιλιακής πλήρωσης, λόγω της οποίας η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί συχνό σύμπτωμα. Ως αποτέλεσμα, προτιμάται η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η καρδιοανάταξη είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την αποκατάσταση του ρυθμού στην CA, συστήνεται προηγουμένως διοισοφάγειο ηχωκαρδιογράφημα λόγω υψηλής συχνότητας εμφάνισης θρόμβου σε αυτούς τους ασθενείς.[79] Η αμιοδαρόνη έχει ευνοϊκό προφίλ, καθώς πολλοί αντιαρρυθμικοί παράγοντες αντενδείκνυνται στην CA είτε λόγω μυοκαρδιοπάθειας (όπως φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη) είτε λόγω σημαντικής νεφρικής ανεπάρκειας (όπως σοταλόλη, και δοφετιλίδη). Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την αντιπηκτική αγωγή ανεξάρτητα από τη βαθμολογία CHA₂DS₂VASc επειδή η κολπική μαρμαρυγή στην CA συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιοεμβολικού επεισοδίου.[80] Για τον σκοπό της θρομβοεμβολικής πρόληψης, τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι εξίσου αποτελεσματικά και έχουν παρόμοια ποσοστά αιμορραγίας.[77]

7.2.2. Κοιλιακή αρρυθμία

Στην CA, οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι επίσης διαδεδομένες, ενώ είναι πιο συχνές στην AL, από ό, τι στην ATTR. Οι κοιλιακές αρρυθμίες προκαλούνται από μια ποικιλία παθογενετικών οδών, όπως η άμεση εναπόθεση αμυλοειδούς και οι τοξικές επιδράσεις του στο μυοκάρδιο, και πυροδοτούν έναν καταρράκτη φλεγμονής. Επιπλέον, η συστηματική εναπόθεση αμυλοειδούς συνδέεται ειδικά με ηλεκτρομηχανική και αυτόνομη δυσλειτουργία. Ο ρόλος της κατάλυσης για τη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών στην CA δεν έχει εξεταστεί σε μελέτες μεγάλης κλίμακας, αλλά ορισμένες αναφορές έχουν δείξει επιτυχή κατάλυση καρδιακής ταχυκαρδίας σε αυτούς τους ασθενείς.[81] Τέλος, ο ρόλος του εμφυτεύσιμου απινιδωτή είναι αμφιλεγόμενος αν και συστήνεται στις οδηγίες για δευτερογενή πρόληψη και, ενώ ο επιτυχής τερματισμός των απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών

αρρυθμιών έχει αναφερθεί σε κάποιες μελέτες, δεν έχει υπάρξει ένδειξη βελτίωσης στην επιβίωση όταν χρησιμοποιείται για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη στην CA.[82,83] Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη στην CA.[84]

7.2.3. Βραδυαρρυθμίες

Η νόσος του συστήματος αγωγιμότητας από διήθηση αμυλοειδούς εκδηλώνεται συνήθως ως διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγής, δύναται να προηγείται της διάγνωσης της CA και να χρήζει εμφύτευσης βηματοδότη σε περίπου 10% των ασθενών με ATTR.[85] Υψηλότερη συχνότητα εμφύτευσης παρατηρείται σε ασθενείς με wtATTR. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από την προχωρημένη ηλικία των ασθενών και τη μακροχρόνια, συσσώρευση αμυλοειδούς. Σε μια έρευνα που εξέτασε δεδομένα από εμφυτεύσιμες ηλεκτρονικές συσκευές 34 ασθενών με CA, η βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας αυξήθηκε από 35% κατά μέσο όρο στους 6 μήνες μετά την εμφύτευση σε 96% στα 5 χρόνια.[86] Δεδομένου ότι η βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας προκαλεί κοιλιακό δυσγγχρονισμό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρδιομυοπάθειας με έκπτωση συσταλτικότητας, οπότε έχει προταθεί ως καλύτερη εναλλακτική λύση η αμφικοιλιακή βηματοδότηση που έχει αποδειχθεί ότι δύναται να βελτιώσει το ΚΕΑΚ, τη λειτουργική τάξη κατά NYHA και την ανεπάρκεια μιτροειδούς.[87]

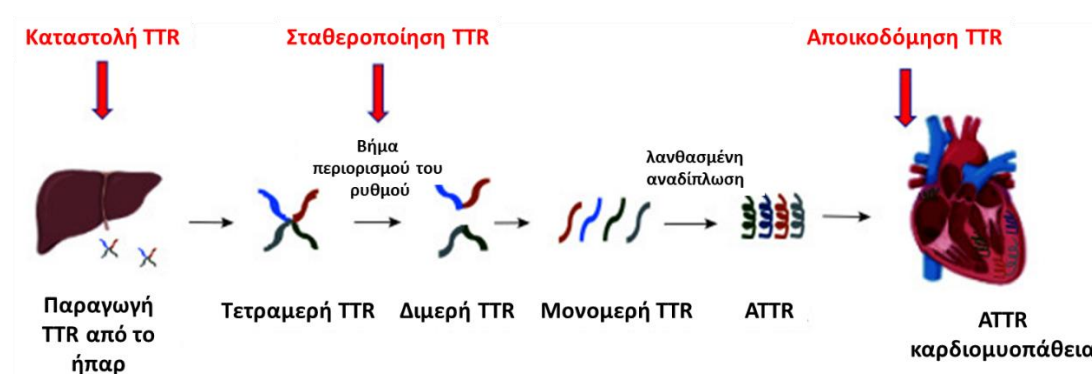
7.3. Αντι-αμυλοειδείς θεραπείες τροποποίησης ασθένειας

7.3.1. Διαχείριση της ATTR

Αποσιωπητές TTR

Το παρεμβαλλόμενο RNA (RNA interference, RNAi) έχει εξελιχθεί ως ένας ενδογενής κυτταρικός μηχανισμός για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης όπου τα μικρά παρεμβαλλόμενα RNA (small interfering RNA, siRNA) αναστέλλουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων μεσολαβώντας στην αποικοδόμηση του αγγελιαφόρου RNA.[88] Οι αποσιωπητές TTR έχουν λάβει άδεια από τον FDA για τη θεραπεία της νευροπάθειας που σχετίζεται με την hATTR καταστέλλοντας την

παραγωγή TTR (Εικόνα 12). Μετά από τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙΙ (APOLLO) που έδειξε την αποτελεσματικότητα του patisiran στην ενίσχυση της πολυνευροπάθειας, της ποιότητας ζωής, και της μυοκαρδιακής προσβολής στους 18 μήνες από τη χορήγηση, έγινε το πρώτο φάρμακο siRNA που έλαβε έγκριση από τον FDA.[89] Χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (0.3mg/kg - μέγιστη δόση 30mg) και απαιτεί προ αγωγή με στεροειδή. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και ανεπάρκεια βιταμίνης Α, λόγω της οποίας συνιστάται λήψη 3.000 IU βιταμίνης Α ημερησίως.[4]



Εικόνα 12: Μηχανισμοί ειδικών για αμυλοειδείς θεραπειών για καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη. Οι αποσιωπητές καταστέλλουν την παραγωγή τρανσθυρετίνης στο ήπαρ. Οι σταθεροποιητές δρουν για να σταθεροποιήσουν τα τετραμερή της τρανσθυρετίνης για να αποτρέψουν τη διάσπαση και τη συσσωμάτωση σε ινίδια αμυλοειδούς. Οι αποικοδομητές λειτουργούν με την αποικοδόμηση των ινιδίων αμυλοειδούς και την εξαγωγή τους από το μυοκάρδιο.

Το Inotersen είναι ένα τροποποιημένο ολιγονουκλεοτίδιο που αναστέλλει την ηπατική σύνθεση της TTR πιο ισχυρά και αποτελεσματικά επειδή βελτιώνοντας την αντίσταση στη νουκλεάση και τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες.[90] Η μελέτη NEURO-TTR, φάσης ΙΙΙ χορηγήθηκαν εβδομαδιαίως μέσω υποδόριας ένεσης 300mg Inotersen σταθεροποίησαν τη νευροπάθεια και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με hATTR με πολυνευροπάθεια με ή χωρίς καρδιακή προσβολή.[91] Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν σπειραματονεφρίτιδα (3%), σοβαρή θρομβοπενία (3%) Ο FDA έχει εγκρίνει το Inotersen για την πολυνευροπάθεια hATTR. Ωστόσο, η χορήγησή του απαιτεί εβδομαδιαία παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, καθώς και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της πρωτεΐνης των ούρων ανά δύο εβδομάδες.[4]

Σταθεροποιητές TTR

Οι σταθεροποιητές TTR εμποδίζουν τη διάσπαση των τετραμερών TTR σε μονομερή, που είναι το περιοριστικό βήμα στη σύνθεση αμυλοειδούς (Εικόνα 6). Το tafamidis (παράγωγο βενζοξαζόλης που συνδέεται στα σημεία πρόσδεσης θυροξίνης και αναστέλλει τη διάσπαση σε μονομερή) είναι το πρώτο από του στόματος φάρμακο εγκεκριμένο τόσο για wtATTR όσο και για hATTR μετά από μια πολυκεντρική διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (ATTR-ACT), που περιελάμβανε 441 ασθενείς με ATTR, και παρατηρήθηκε μειωμένη θνησιμότητα από κάθε αιτία, μείωσε νοσηλείες σχετιζόμενες με καρδιαγγειακά αίτια και βελτίωση λειτουργικής ικανότητας και ποιότητας ζωής.[92] Σε μια περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών, η μείωση του σχετικού κινδύνου στη θνησιμότητα ήταν 32% και η απόλυτη μείωση κινδύνου ήταν 13% με το όφελος να φαίνεται έπειτα από 18 μήνες θεραπείας. Το tafamidis διατίθεται δοσολογία 61mg από του στόματος ημερησίως. Οι αρνητικές του επιπτώσεις ακόμα είναι άγνωστες.[4]

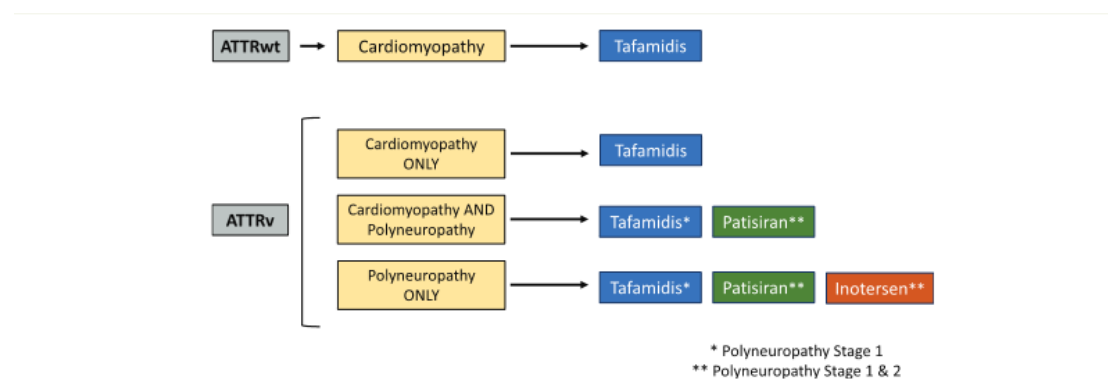
Ένα εγκεκριμένο από τον FDA μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με ιδιότητες σταθεροποίησης του TTR είναι το Diflunisal. Μια διεθνής τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικό φάρμακο και χορήγηση Diflunisal 250mg δις ημερησίως ανέδειξε ανοχή και επιβράδυνση στην εξέλιξη της οικογενούς πολυνευροπάθειας, ενώ διατήρησε την ποιότητα ζωής των ασθενών.[93] Το Diflunisal έχει επίσης δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στη μείωση της επιδείνωσης της νευρολογικής και καρδιακής λειτουργίας στην ATTR CA και στη διατήρηση ενός σταθερού προφίλ ασφάλειας, σύμφωνα με μονοκεντρικές μελέτες.[94] Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η δόση που χρησιμοποιείται στην ATTR, 250mg δις ημερησίως, είναι η μισή από την εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση έναρξης ως αντιφλεγμονώδες, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τα χαμηλά ποσοστά αιμορραγίας και λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό. Το χαμηλό κόστος και η αποτελεσματικότητα θα μπορούσαν να κάνουν το diflunisal μια εναλλακτική για ασθενείς με ATTR συγκριτικά με τις υπόλοιπες εγκεκριμένες θεραπείες, αλλά η χρήση του θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία, ανθεκτική καρδιακή ανεπάρκεια ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.[94]

In vitro, το Acoramidis (AG10), ένας πιο ισχυρός εκλεκτικός σταθεροποιητής TTR, έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματικός από το Tafamidis στη σταθεροποίηση του

TTR.[95] Σύμφωνα με μια έρευνα φάσης II, σταθεροποίησε τα επίπεδα της TTR στον ορό του ασθενούς σε φυσιολογικές τιμές από τις αρχικά μειωμένες. Η ATTRIBUTE-CM, μία φάσης III τυχαιοποιημένη μελέτη, ανέδειξε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Acoramidis σε ασθενείς με ATTR στα πρωτογενή και στα δευτερογενή καταληκτικά της σημεία με μείωση του απόλυτου κινδύνου για την ολική θνητότητα και των νοσηλειών για απορύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της TTR στον ορό με ικανοποιητική ανοχή στη χορήγηση στους 30 μήνες καθιστώντας το φάρμακο ως αποτελεσματική εναλλακτική αγωγή. Χαρακτηριστικά όπως αναφέρουν και οι ερευνητές όσο πιο ισχυρή η σταθεροποίηση του τετραμερούς τόσο μεγαλύτερο το κλινικό όφελος.[96]

Αποικοδομητές TTR

Οι θεραπευτικές επιλογές σε αυτή την ομάδα βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του NI006 (Neurimmune), ενός ανασυνδυασμένου ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος IgG στοχεύει τόσο την wtATTR όσο και την hATTR, βρίσκεται υπό αξιολόγηση σε κλινική μελέτη φάσης I. Τα πρώτα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική μείωση τόσο της καρδιακής εναπόθεσης αμυλοειδούς όσο και στους βιοδείκτες στους 12 μήνες[97]. Ο συνδυασμός ουρσοδεοξυχολικού οξέος (UDCA) και δοξκυκλίνης έχει επίσης μελετηθεί για την αποικοδόμηση του TTR, όπου ενώ παρατηρήθηκε ικανοποιητική ανοχή της αγωγής και σταθεροποίηση στην πρόοδο της νόσου δεν ανέδειξε σημαντικό κλινικό όφελος. Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη γαστρεντερική οδό και το δέρμα και περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία για την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής αγωγής.[98]



Εικόνα 13: Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας

7.3.2. Διαχείριση της AL

Η έναρξη θεραπείας της AL CA πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με συνεργασία αιματολογικής και καρδιολογικής ομάδας. Θεραπευτικές επιλογές είναι η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και η χημειοθεραπεία - ανοσοθεραπεία.[99] Παραδείγματα αντιπλασματοκυτταρικής θεραπείας είναι οι αναστολείς πρωτεάσης (βορτεζομίμη), τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (πομαλιδομίδη και λεναλιδομίδη), κυκλοφωσφαμίδη, δεξαμεθαζόνη, μελφαλάνη και τα μονοκλωνικά αντισώματα CD38(δαρατουμουμάμη). Η δαρατουμουμάμη είναι η μόνη θεραπεία που έχει λάβει έγκριση για συγχορήγηση με βορτεζομίμη δεξαμεθαζόνη και κυκλοφωσφαμίδη έχοντας δείξει ικανοποιητική ανταπόκριση και ανοχή χωρίς σημαντική καρδιοτοξικότητα. Η αιματολογική απόκριση στη θεραπεία αξιολογείται Όταν η αναλογία ελαφριάς αλυσίδας ελεύθερης ανοσοσφαιρίνης ορού είναι εντός των φυσιολογικών ορίων και η ανοσοηλεκτροφόρηση ορού και ούρων είναι αρνητική, τα επίπεδα των ελαφρών αλύσων είναι $< 4 \text{ mg/dL}$, ή μείωση της διαφοράς κατά 50%. Η καρδιακή ανταπόκριση αξιολογείται χρησιμοποιώντας τα επίπεδα NT-proBNP και ο στόχος της θεραπείας στην καρδιακή συμμετοχή θα πρέπει να είναι μια μείωση $> 30\%$ του NT-proBNP ή $> 300\text{ng/L}$ [100]

Κεφάλαιο 8 – Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η CA προκαλείται κυρίως από ATTR και AL, και αμφότεροι αυτοί οι υποτύποι έχουν τυπικά κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, ηχοκαρδιογραφικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά που μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση. Ενώ η AL απαιτεί σχεδόν πάντα βιοψία για μια οριστική διάγνωση, η ATTR αναγνωρίζεται πλέον και μη επεμβατικά με τη χρήση σπινθηρογράφηματος ραδionουκλιδίων. Η γενική αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και των αρρυθμιών είναι ίδια τόσο για την ATTR όσο και για την AL, αλλά οι ειδικές για το αμυλοειδές θεραπείες είναι διαφορετικές.

Καθώς η γνώση εξελίσσεται και εμφανίζονται νέες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία της καρδιακής αμυλοείδωσης, προκύπτουν νέοι τομείς έρευνας και άλυτα ερωτήματα. Ερευνητικό πεδίο αποτελεί η παθοφυσιολογία της δημιουργίας και εναπόθεσης του αμυλοειδούς, του ιστικού τροπισμού και της ενζυμικής διάσπασης, καθώς και η αποσαφήνιση των παραγόντων που καθορίζουν την ετερογένεια στην φαινοτυπική έκφραση της νόσου. Όσον αφορά τη διαγνωστική προσπέλαση, η καταλληλότερη μέθοδος ανίχνευσης όπως και ο πληθυσμός ελέγχου χρήζουν ακριβέστερου προσδιορισμού. Ερώτημα ενδεχομένως αποτελεί η ανάγκη διεύρυνσης του γενετικού ελέγχου. Ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών και απεικονιστικών μεθόδων θα ήταν χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση των διαφόρων υποτύπων της CA. Επιπρόσθετα η χορήγηση θεραπείας πρώιμα στα πλαίσια προφύλαξης από τις επιπλοκές της νόσου (χρήση αντιπηκτικών, εμφυτεύσιμες συσκευές, αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας) ενδεχομένως να αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Στο πεδίο της φαρμακευτικής θεραπείας ερωτήματα προκύπτουν αναφορικά με την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στα θεραπευτικά σχήματα, τα κριτήρια εναλλαγής αγωγής, το ρόλο της συνδυαστικής θεραπείας, την πρώιμη χορήγηση σε ασθενείς χωρίς φαινοτυπική έκφραση νόσου ή εκδήλωση σημείων καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος η εντατικοποίηση της έρευνας προς την ανάπτυξη νέων θεραπειών της CA, συμπεριλαμβανομένης και της γονιδιακής θεραπείας, είναι επιβεβλημένη.

Βιβλιογραφία

1. Merlini G, Bellotti V Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–596.
2. Masri A, Bukhari S, Eisele YS, et al Molecular imaging of cardiac amyloidosis. *J Nucl Med*. 2020;61:965–970.
3. Falk RH Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047–2060.
4. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review. *J Geriatr Cardiol*. 2023;20(5):361-375.
5. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–2594.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879–2887.
7. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020;300:191–195.
8. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232–239.
9. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med*. 2020;382:1567–1568.
10. Shi J, Guan J, Jiang B, et al Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:4188–4193.

11. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124:2325–2332.
12. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014–1020.
13. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, et al (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci*. 2016;121:17–24.
14. Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C, et al Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1724–1725.
15. Reilly MM, Staunton H, Harding AE Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:45–49.
16. Bonaïti B, Olsson M, Hellman U, et al TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance? *Eur J Hum Genet*. 2010;18:948–952.
17. Waddington-Cruz M, Wixner J, Amass L, et al THAOS investigators. Characteristics of patients with late- vs. early-onset Val30Met Transthyretin Amyloidosis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) *Neurol Ther*. 2021;10:753–766.
18. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:161–172.
19. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, et al CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:133–142.
20. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *Circ Res*. 2021;128:1554–1575.

21. Bukhari S, Oliveros E, Parekh H, et al Epidemiology, mechanisms, and management of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;48:101571.
22. Oye M, Dhruva P, Kandah F, et al Cardiac amyloid presenting as cardiogenic shock: case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5:ytab252.
23. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med.* 2000;109:181–188.
24. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, et al Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2014;2:358–367.
25. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:128–139.
26. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:507–515.
27. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2040–2050.
28. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS et al Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:967–977.
29. Maurer MS, Smiley D, Simsolo E, et al Analysis of lumbar spine stenosis specimens for identification of amyloid. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70:3538–3548.
30. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA.* 2017;318:962–963.
31. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, et al Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before

cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid*. 2017;24:226–230.

32. Dember LM Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3458–3471.

33. Sharma A, Bansal S, Jain R Unique morphology of intratubular light chain casts in multiple myeloma: the amyloid cast nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57:629–631.

34. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A et al Low QRS voltages in cardiac amyloidosis: clinical correlates and prognostic value. *JACC Cardio Oncol*. 2022;4:458–470.

35. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1089–1093.

36. Dzung J, Sattianayagam PT, Whelan CJ, et al The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J*. 2012;164:72–79.

37. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535–537.

38. Das MK, Khan B, Jacob S et al Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2495–2501.

39. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895–1904.

40. Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1323–1341.

41. Nagy D, Révész K, Peskó G, et al Cardiac amyloidosis with normal wall thickness: prevalence, clinical characteristics and outcome in a retrospective analysis. *Biomedicines*. 2022;10:1765.

42. Vermeer AMC, Janssen A, Boorsma PC, et al Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017;24:87–91.
43. López-Sainz Á, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*. 2019;26:156–163.
44. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, et al Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005588.
45. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1442–1448.
46. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186–193.
47. Fontana M, Pica S, Reant P, et al Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132:1570–1579.
48. Yang L, Krefting I, Gorovets A, et al Nephrogenic systemic fibrosis and class labeling of gadolinium-based contrast agents by the Food and Drug Administration. *Radiology*. 2012;265:248–253.
49. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannypersad SM, et al Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:488–497.
50. Bannypersad SM, Fontana M, Maestrini V, et al T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36:244–251.
51. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:810–819.
52. Bannypersad SM, Sado DM, Flett AS, et al Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast

cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:34–39.

53. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, et al CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:152–154.

54. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, et al Myocardial edema and prognosis in amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2919–2931.

55. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:1638–1641.

56. Stats MA, Stone JR Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25:413–417.

57. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076–1084.

58. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.

59. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195–201.

60. Masri A, Bukhari S, Ahmad S, et al Efficient 1-hour technetium-99 m pyrophosphate imaging protocol for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e010249.

61. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, et al Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1983;51:826–830.

62. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting Phe64Leu mutation-related transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1314–1321.
63. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, et al Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2004;147:919–923.
64. Ahmed T, Goyal A. Endomyocardial Biopsy. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
65. Aimo A, Emdin M, Musetti V, Pucci A, Vergaro G. Abdominal Fat Biopsy for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Case Rep*. 2020 Jul 15;2(8):1182–1185.
66. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2018;5:27–35.
67. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39:2799–2806.
68. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22:3751–3757.
69. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989–995.
70. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554–1568.

71. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e005407.
72. Chan N, Hanna M, Maurer MS The Wiggers Diagram: hemodynamic changes in cardiac amyloidosis. *J Card Fail*. 2023;29:217–219.
73. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol*. 1985;55:1645.
74. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, et al Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol*. 1985;55:1646.
75. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63:1285–1288.
76. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018;25:86–92.
77. Bukhari S, Khan SZ, Bashir Z Atrial fibrillation, thromboembolic risk, and anticoagulation in cardiac amyloidosis: a review. *J Card Fail*. 2023;29:76–86.
78. Bukhari S, Barakat AF, Eisele YS, et al Prevalence of atrial fibrillation and thromboembolic risk in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143:1335–1337.
79. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589–597.
80. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e876–e894.
81. Chung FP, Lin YJ, Kuo L, et al Catheter ablation of ventricular tachycardia/fibrillation in a patient with right ventricular amyloidosis with initial manifestations mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2017;47:282–285.

82. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:793–798.
83. Higgins AY, Annapureddy AR, Wang Y, et al Survival following implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016038.
84. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15:e73–e189.
85. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, et al Prevalence, incidence, and impact on mortality of conduction system disease in transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2020;128:140–146.
86. Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, et al Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1144–1154.
87. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, et al Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:2427–2432.
88. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001;411:494–498.
89. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11–21.
90. Crooke ST, Wang S, Vickers TA, et al Cellular uptake and trafficking of antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol*. 2017;35:230–237.

91. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22–31.
92. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.
93. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.
94. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22:79–83.
95. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, et al AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:9992–9997.
96. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
97. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med*. 2023 Jul 20;389(3):239-250 .
98. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, et al Clinical experience with the use of doxycycline and ursodeoxycholic acid for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Card Fail*. 2019;25:147–153.
99. Hasib Sidiqi M, Gertz MA Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*. 2021;11:90.

100. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1054–1081.
101. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-1568.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>