

# ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

*«Άνδρας 73 ετών προσέρχεται λόγω ζάλης περιστροφικού τύπου,  
δυσαρθρίας και δυσκαταποσίας.»*

**Δημοπούλου Γεωργία, Ειδικευόμενη ιατρός**  
**Α' Παθολογικό Τμήμα, Διευθυντής: Dr. Ε.Π. Κοκκινάκης**  
**Νοέμβριος 2018**

# Αιτία εισόδου

Ανδρας 73 ετών προσέρχεται στο ΤΕΠ αιτιώμενος ζάλη περιστροφικού τύπου , δυσκαταποσία και δυσαρθρία από ωρών.

- Προ τριμήνου νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο λόγω δύσπνοιας κοπώσεως , όπου διαπιστώθηκαν πλευριτική συλλογή ΔΕ και ήπια λευκωματουρία.

*Ευρήματα που αποδόθηκαν σε καρδιακή ανεπάρκεια.*

# Ατομικό αναμνηστικό

- Αρτηριακή υπέρταση
- Ήπια θρομβοπενία ( $plt > 100.000$ ) αρχόμενη από εξαμήνου με πετεχειώδες εξάνθημα στην ελάχιστη πίεση
- Καρδιακή ανεπάρκεια ( $EF \sim 45\%$ ) , πρόσφατα διαγνωσθείσα – αγνώστου αιτιολογίας
- Πρόσφατο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ενδείξεις ισχαιμίας στην κατανομή της περισπωμένης αρτηρίας
- Χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- Κάπνισμα (-)

# Φαρμακευτική αγωγή

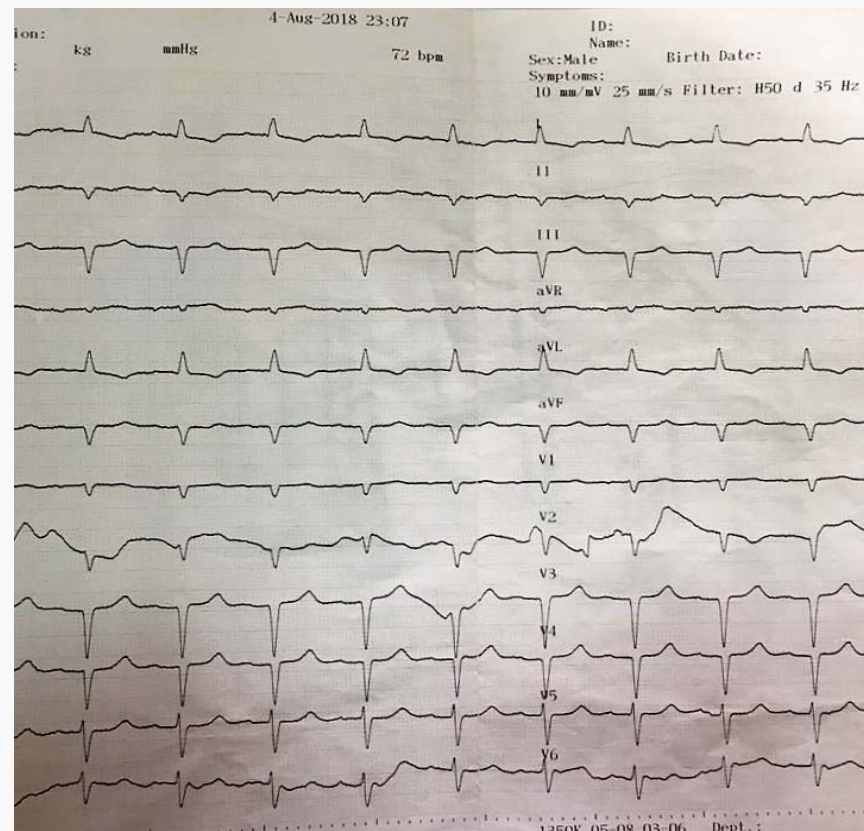
- Tb Lasix 40mg (1x2)
- Tb Lopressor 100mg (1/2 -0- 1/4)
- Tb Salospir 100mg (1x1)
- Tb Nexium 20mg (1x1)

# Αντικειμενική εξέταση

- Καρδιακοί τόνοι S1S2 ρυθμικοί-ευκρινείς
- Αναπνευστικό ψιθύρισμα μειωμένο στις βάσεις άμφω (εξάλειψη στη ΔΕ βάση)
- Κοιλία μαλακή-ευπίεστη-ανώδυνος, εντερικοί ήχοι (+)
- Σε εγρήγορση, προσανατολισμένος, ισοκορικός, ΦΚΑ +/+ , τετρακινητικός, (+)σ.Romberg με πτώση AP, δυσμετρία στη δοκιμασία δείκτη/ρινός και δυσδιαδοχοκινησία AP
- Οιδήματα κάτω άκρων άμφω
- livedo reticularis AP μηρού, ευμεγέθης εκχύμωση AP πλάγιας κοιλίας που αναφέρει πως προκλήθηκε προ μηνός από ήπια πίεση

## Αντικειμενική εξέταση(2)

- BP= 120/60mmHg,  
SatO<sub>2</sub>=95 % (FiO<sub>2</sub>=21%),  
70bpm, απύρετος
- ΗΚΓ: φλεβοκομβικός ρυθμός,  
χαμηλά δυναμικά,  
V1-V4 πτωχή πρόοδος των R  
(εικόνα ψευδοεμφράκτου)



# Εργαστηριακά ευρήματα

- **Γενική αίματος:** WBC= 8.350 (neu%= 75.6, lymph%=20.6, mono%=3.5), **Hct= 37.2%**, (MCV=84.7fl, MCH= 29.4 pg/cell), **Hb=12.9**, **Plt= 120.000**
- **Αιμόσταση:** INR= 1.02, aPTT=22.1 sec, fib=390 μg/dl
- **Βιοχημικός έλεγχος:** Glu= 142mg/dl, Ur=49mg/dl, Crea=0.8mg/dl, Na=140mmol/l , K=3.8mmol/l, AST=20 IU/l, ALT=38 IU/l, ALP=87 IU/l, γGT=27 IU/l, **LDH= 276 IU/L**, CPK= 79 , CK-MB=18 IU/L, **Trop=49 pg/ml**, Chol= 173 mg/dl, LDL=107mg/dl , Trig= 101mg/dl, HDL=46 CRP=0.4 pg/ml
- **Γενική ούρων:** pH=5.0, EB=1022, **λεύκωμα (++)**, αιμοσφαιρίνη (++) , WBC= 2-4/κοπ, RBC=12-15/κοπ ,
- **Ανοσολογικός έλεγχος:** pANCA (-), cANCA (-), ACLM (-), ACLG (-), β2GP1M(-), β2GP1G (-), **ανοσοηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού:** φυσιολογικές γ-σφαιρίνες, τυποποιήθηκε **πολύ μικρή ζώνη IgG-κ και μικρή ζώνη λ ελαφρών αλύσων**

# Απεικονιστικός έλεγχος

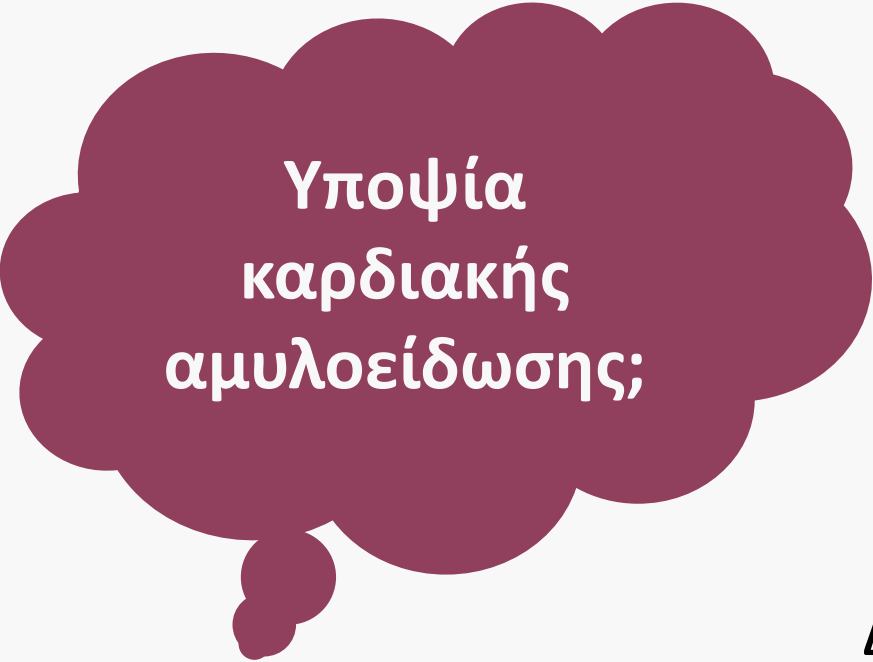
- **CT εγκεφάλου** (σε επείγουσα βάση): λευκοϊσχαιμική εγκεφαλοπάθεια
- **α/α θώρακος**: πλευριτικές συλλογές άμφω (ΔΕ>>ΑΡ)
- **Triplex αγγείων τραχήλου**: παθολογική κυματομορφή στην ΑΡ σπονδυλική αρτηρία ενδεικτική υψηλών αντιστάσεων κεντρικότερα αυτής
- **CT αγγειογραφία εγκεφάλου**: απουσία σκιαγράφησης της ΑΡ σπονδυλικής αρτηρίας και της συστοίχου PICA (Posterior Inferior Cerebellar Artery) , ενώ σημειώνεται αχνή λεπτοφυής, σκιαγραφική ενίσχυση σε κλάδους της PICA
- **MRI εγκεφάλου** (4<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας): εστίες παθολογικής έντασης μαγνητικού σήματος στο ΑΡ οπισθοπλάγιο τμήμα του προμήκους και στο ΑΡ κάτω παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο ως επί πρόσφατων ισχαιμικών μικροεμφράκτων



# Διαφορική διάγνωση

Άρα...

Ασθενής 73 ετών με πρόσφατα διαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια θρομβοπενία από μηνών προσέρχεται λόγω **ισχαιμικού ΑΕΕ** στην ΑΡ σπονδυλική και στη σύστοιχη οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία



**Υποψία  
καρδιακής  
αμυλοείδωσης;**

**Δημοπούλου Γεωργία, Ειδικευόμενη Ιατρός  
Α' Παθολογικό Τμήμα, Διευθυντής: Dr. Ε.Π. Κοκκινάκης**

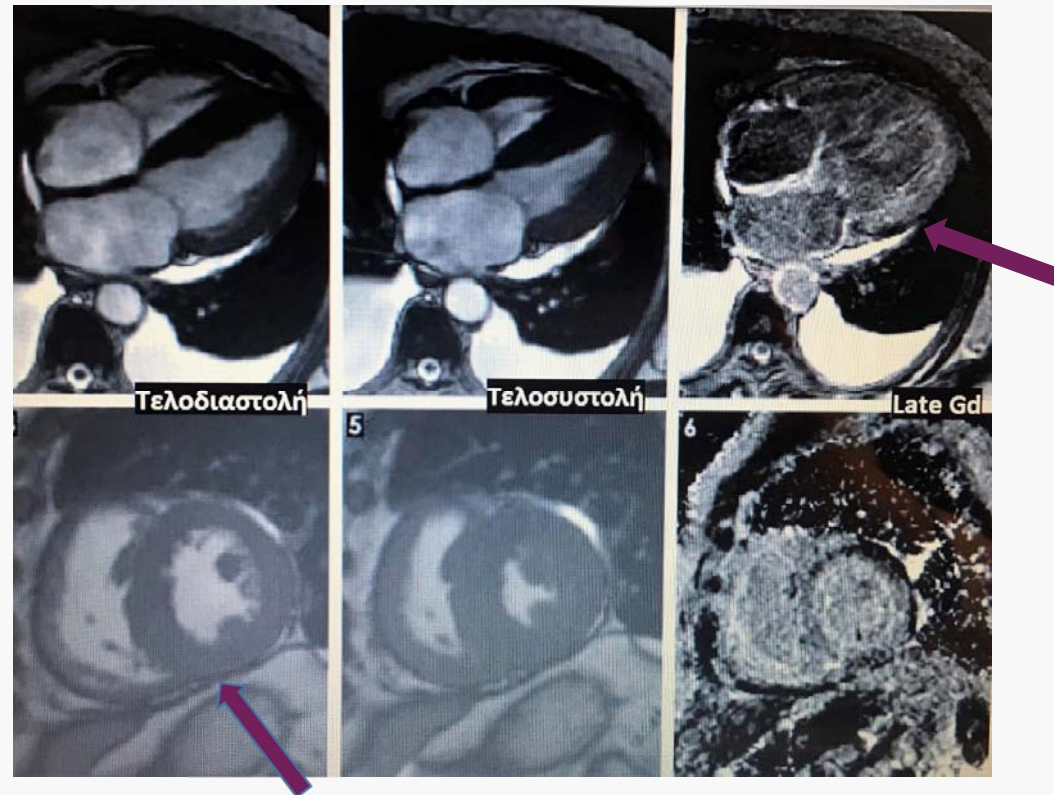
**Νοέμβριος 2018**

# Υποψία καρδιακής αμυλοείδωσης;

- **MRI καρδιάς:**

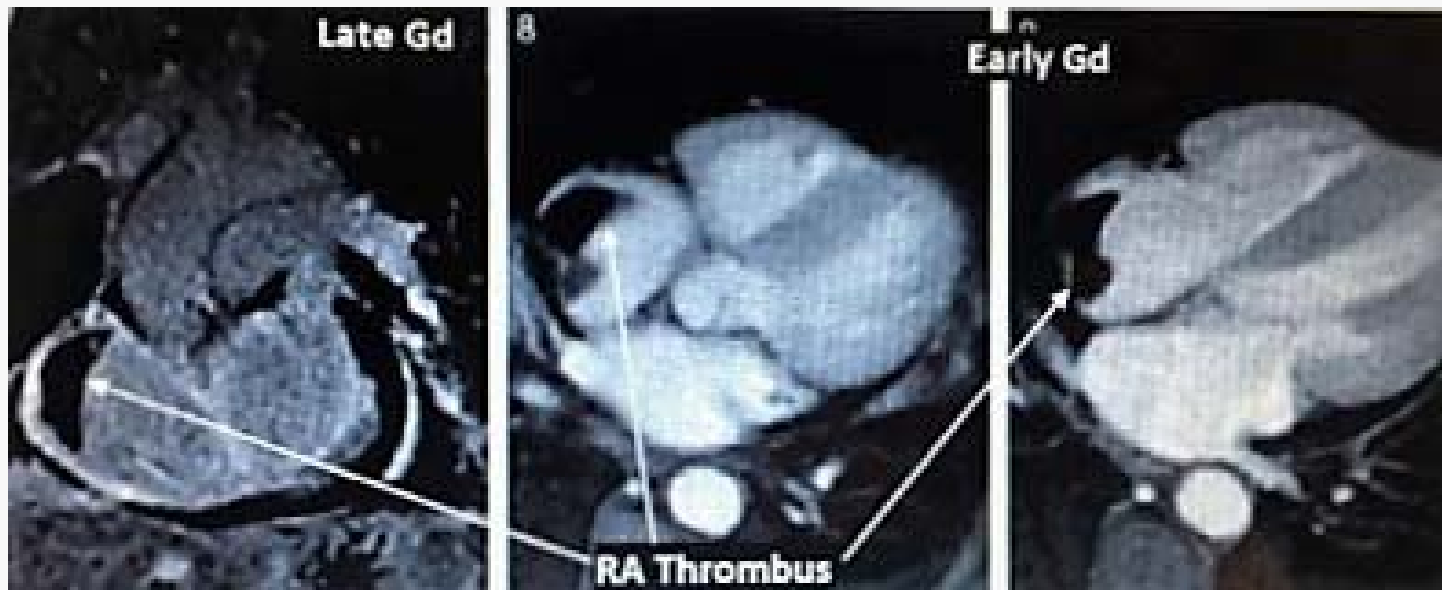
1. Αμφικολπική διάταση με πάχυνση των τοιχωμάτων και παρουσία ευμεγέθους θρόμβου στο ΔΕ κόλπο/κολπικό ωτίο
2. Μικρή σε μέγεθος AP κοιλία με συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων και σχετικά μειωμένο κλάσμα εξώθησης
3. Φυσιολογικού μεγέθους ΔΕ κοιλία με ήπια υπερτροφία
4. Διάχυτη πρόσληψη του γαδολινίου από τα κοιλιακά τοιχώματα με ταχεία απομάκρυνση στην αιματική κοιλότητα και ανώμαλη κινητική απέκκριση γαδολινίου- **τυπικό πρότυπο καρδιακής αμυλοείδωσης**

*CMR ευρήματα  
τυπικά καρδιακής  
αμυλοείδωσης*



# CMR

Παρουσία ευμεγέθους (50x47mm) θρόμβου προσφυόμενου με ευρεία βάση στο οπίσθιο-πλάγιο τοίχωμα του ήπια διατεταμένου δεξιού κόλπου και επεκτεινόμενου στο δεξιό κοιλιακό ωτίο



# Λοιπός απεικονιστικός έλεγχος

- **Ct θώρακος:**

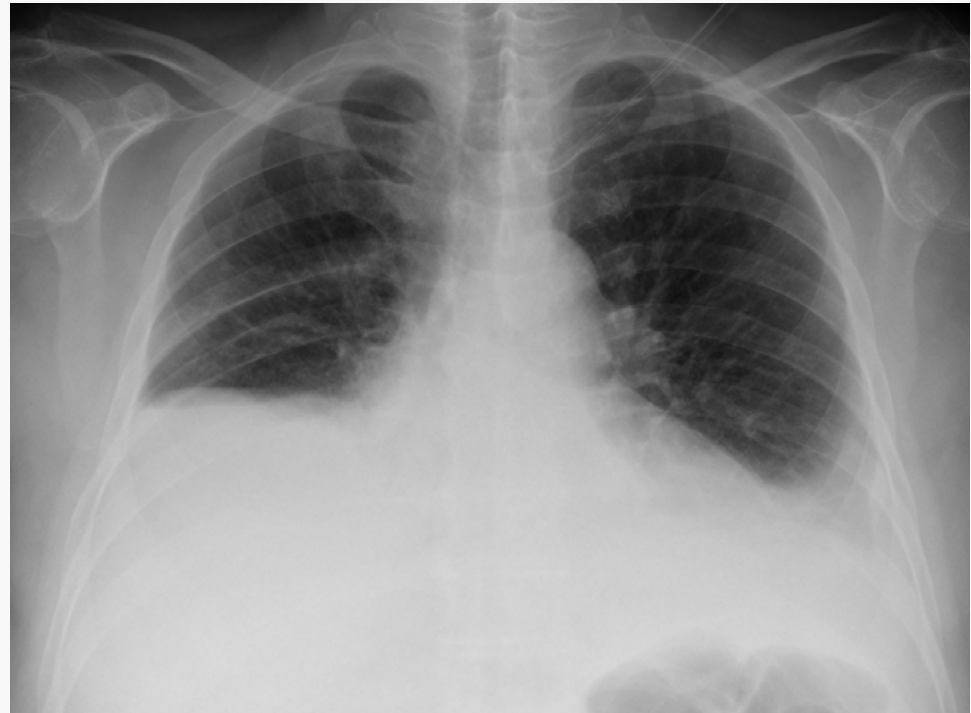
σημαντικές πλευριτικές συλλογές άμφω (ΔΕ>ΑΡ) και πυκνοατελεκτατικά στοιχεία στο κατώτερο πνευμονικό παρέγχυμα, ελέγχονται πολύ μικροί μεσοθωρακικοί λεμφαδένες , μη παθολογικά διογκωμένοι

- **Ct άνω-κάτω κοιλίας:**

μικρές επασβεστώσεις στο ηπατικό παρέγχυμα που πιθανόν να αφορούν σε κοκκιώματα με το ενδεχόμενο της αμυλοείδωσης να μην μπορεί να αποκλεισθεί, ελέγχονται επίσης μικροί μεσεντέριοι λεμφαδένες οι οποίοι δεν είναι παθολογικά διογκωμένοι

# Συστηματική αμυλοείδωση;

- Θρομβοπενία- εκχυμώσεις- livedo reticularis
- Οιδήματα κάτω άκρων
- Λευκωματουρία  
(TRU= 220mg/24h)
- Δύσπνοια- πλευριτικές συλλογές
- Εικόνα διηθητικής νόσου του μυοκαρδίου
- Απουσία οργανομεγαλίας



# Συστηματική αμυλοείδωση;

**Βιοψία κοιλιακού λίπους :**

Η δοκιμασία ανίχνευσης αμυλοειδούς Congo red απέβη **αρνητική**.

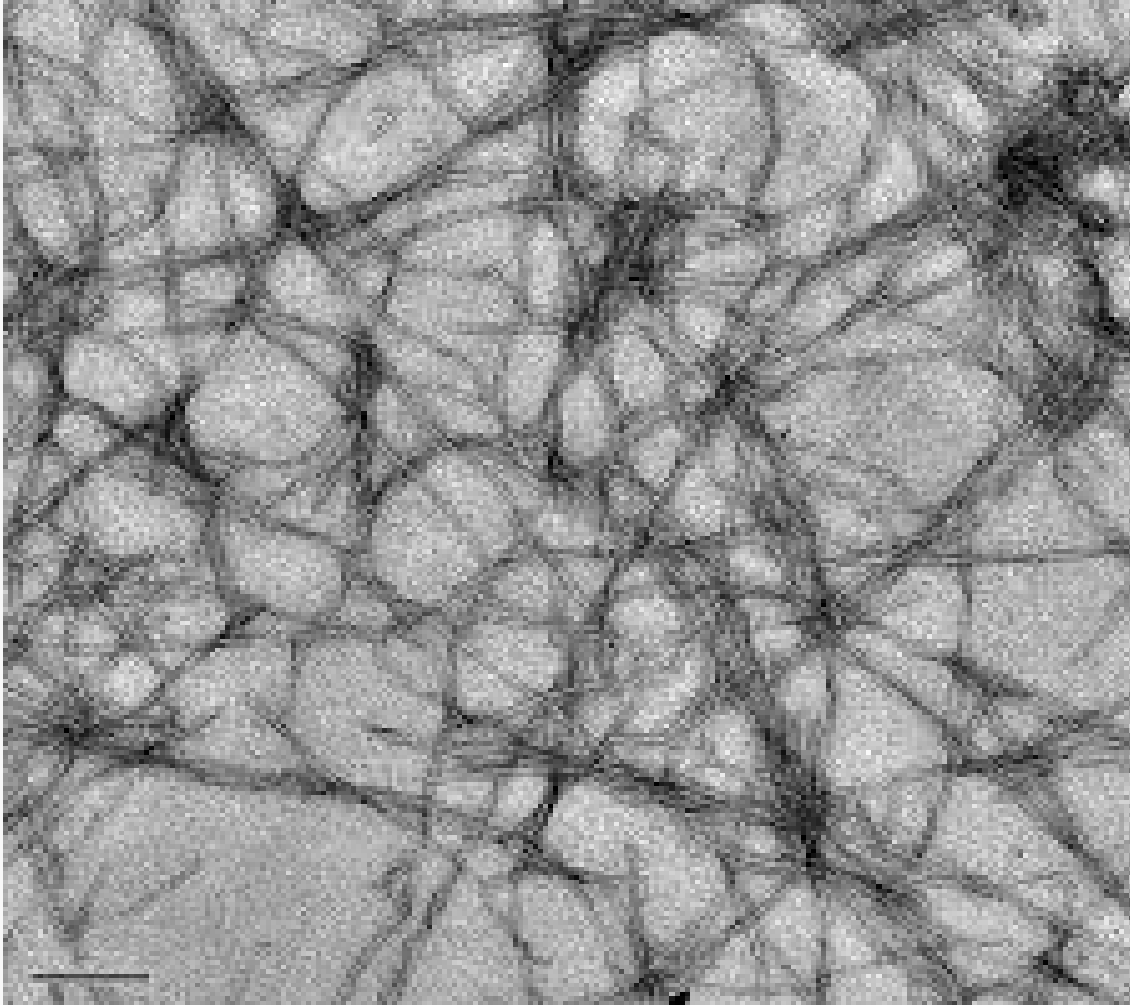


??



Εξέταση που έθεσε τη διάγνωση





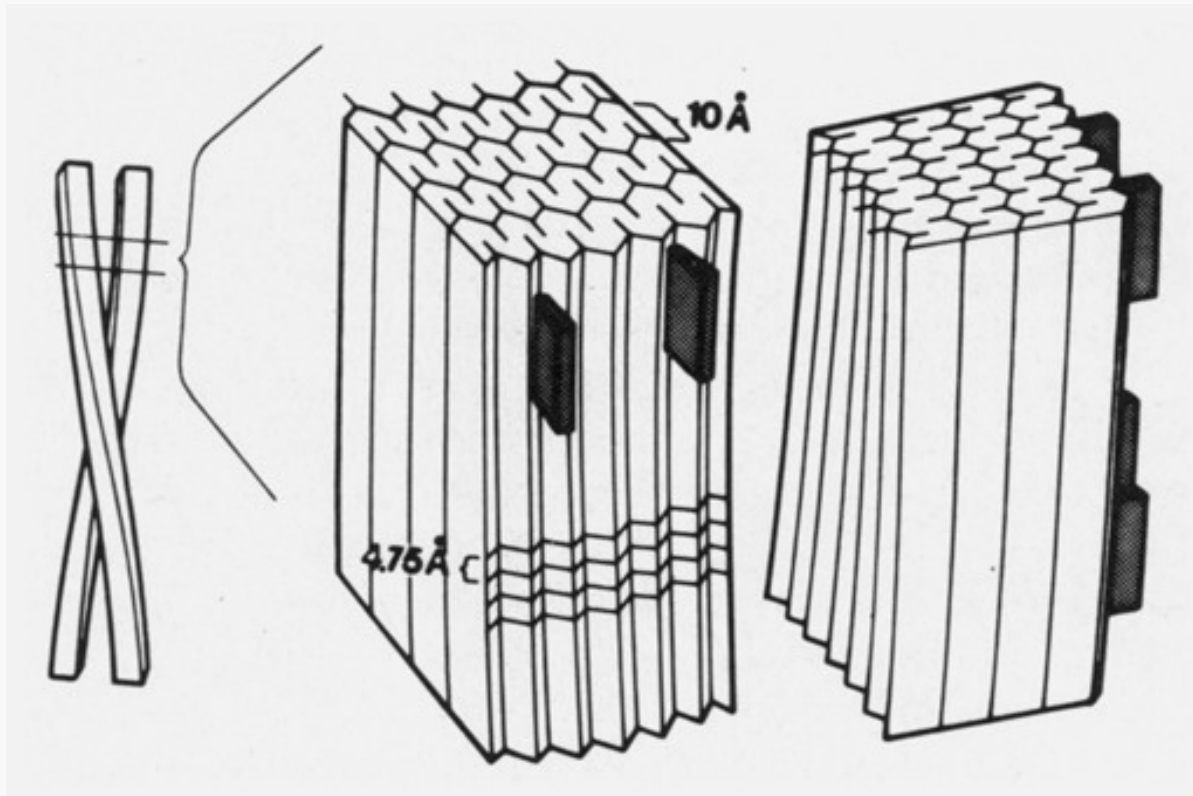
# ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

# Ορισμός

**Αμυλοείδωση:** γενικός όρος που υποδηλώνει εξωκυττάριας εναποθέσεις αδιάλυτων, πολυμερισμένων ινιδίων που αποτελούνται από χαμηλού MW πρωτεϊνικές υποομάδες

- Αυτές οι υποομάδες προέρχονται από διαλυτούς προδρόμους που υφίστανται δομικές μεταβολές και υιοθετούν τη διάταξη των αντιπαράλληλων β-πτυχωτών φύλλων, ανθεκτικές στην πρωτεόλυση
- Έχουν αναγνωριστεί πάνω από 30 διαφορετικές πρωτεΐνες ως πρόδρομοι αμυλοειδούς.

# Φύση του αμυλοειδούς



Μη διακλαδιζόμενα ινίδια αορίστου μήκους, δ~7-10nm , με κοινή διαμόρφωση διαγώνιων β-πτυχωτών φύλλων.

\*Αυτή η **διαταραχή αναδίπλωσης** είναι **κοινή** σε όλους τους τύπους αμυλοειδούς και σε αυτή οφείλεται η χρώση-διάθλαση στο ερυθρό Congo.

“Amyloid Deposits and Amyloidosis — The β-Fibrilloses “(First of Two Parts) -figure 1  
George G. Glenner, M.D.- NEJM 52:148, 1980

# Ταξινόμηση αμυλοείδωσης

1. **AL αμυλοείδωση** (πρωτοπαθής)
2. **Οικογενής αμυλοείδωση** ( αυτοσωμικός επικρατής τύπος κληρονομησης, μετάλλαξη σε γονίδια φυσιολογικών πρωτεϊνών όπως ApoI, fibrinogen A, gelsolin και συχνότερα στην τρανσθυρετίνη - **ATTRm**)
3. **Γεροντική (ATTRwt- wild-type transthyretin** με την πρόοδο της ηλικίας διαταραχή αναδίπλωσης στο φυσιολογικό μόριο της τρανσθυρετίνης)
4. **AA αμυλοείδωση** (δευτεροπαθής από την πρωτεϊνη οξείας φάσης του ορού, το αμυλοειδές A, σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως χρόνιες λοιμώξεις, ρευματοειδής αρθρίτιδα)

# Συστηματικές αμυλοειδώσεις

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE SYSTEMIC AMYLOIDOSES.\*

TYPE	FIBRIL COMPOSITION	PRECURSOR PROTEIN	CLINICAL FEATURES	LABORATORY STUDIES FOR DIAGNOSIS
<u>AL (primary)</u>	Monoclonal immunoglobulin light chains	$\lambda$ or $\kappa$ light chains (ratio of $\lambda$ to $\kappa$ , 3:1)	Cardiomyopathy, hepatomegaly, proteinuria, macroglossia, orthostasis, autonomic and peripheral neuropathy, ecchymoses	Immunofixation electrophoresis of urine and serum, bone marrow biopsy with immunohistochemical staining for $\lambda$ and $\kappa$ light chains
<u>ATTR (familial)</u>	Transthyretin	Abnormal transthyretin (>50 identified)	Midlife onset of peripheral and autonomic neuropathy, cardiomyopathy, vitreous opacities	Serum isoelectric focusing for abnormal transthyretin or DNA-based test for mutant transthyretin gene
AA (secondary)	Amyloid A protein	Amyloid A protein	Underlying inflammatory disorder, hepatosplenomegaly, proteinuria, renal insufficiency, orthostasis	Elevated concentrations of serum amyloid A protein, immunohistochemical staining of tissue specimen for AA protein
Other familial types				Genetic studies at special centers
AApoA-I	Apolipoprotein A-I	Apo A-I	Polynuropathy, nephropathy	
AGel	Gelsolin	Gelsolin	Lattice dystrophy of cornea, corneal neuropathy	
AFib	Fibrinogen A $\alpha$	Fibrinogen A $\alpha$	Nephropathy, hypertension	
ALys	Lysozyme	Lysozyme	Nephropathy, hepatomegaly	

\*In addition, systemic amyloidosis is associated with hemodialysis and localized forms of amyloidosis are associated with Alzheimer's disease, type II diabetes, medullary carcinoma of the thyroid, and atrial amyloid deposition.

The Systemic Amyloidoses. Rodney H. Falk, M.D., Raymond L. Comenzo, M.D., and Martha Skinner, M.D. NEJM 1997- figure 1

# Επιδημιολογία

- Η ακριβής επίπτωση των τύπων αμυλοείδωσης δεν είναι γνωστή-  
ασυνήθη νοσήματα, με συχνότερη την AL αμυλοείδωση
- Επίπτωση της **AL** αμυλοείδωσης :  
**9-14 /1.000.000 άτομα-ανά έτος** στο Δυτικό κόσμο
- Το 78% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών αμυλοείδωσης θα είναι AL , το 10-20% ATTR , ενώ AA είναι μόνο το 6% όλων όσων διαγιγνώσκονται σε ένα έτος.

# Είδος αμυλοειδούς

- Η σημασία της τυποποίησης του αμυλοειδούς είναι πολύ μεγάλη καθώς *τροποποιείται η θεραπεία και η επιβίωση.*
- Εχουν περιγραφεί περιπτώσεις όπου παρά την παρουσία μονοκλωνικού πληθυσμού πλασματοκυττάρων συνυπήρχε **non-AL amyloidosis** κυρίως σε περιπτώσεις όπου η ποσότητα της παραγόμενης μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης ήταν μικρή ( $<0.2 \text{ g/dl}$ )
- Οριστική διάγνωση με **ιστολογική τεκμηρίωση και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους τυποποίησης του αμυλοειδούς** (αντι-κ, αντι-λ κι ενίοτε και αντι-TTR)



## Στο συγκεκριμένο ασθενή

- (-) οικογενειακό ιστορικό αμυλοείδωσης
  - ✘ ATTRm
- Απουσία χρόνιας λοίμωξης, συστηματικού νοσήματος, κακοήθειας
  - ✘ αποκλεισμός AA
- Απουσία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου
  - ✘ αποκλεισμός Aβ2m
- Λόγω της προχωρημένης ηλικίας και της κυρίαρχης καρδιακής προσβολής η ATTRwt **(γεροντική αμυλοείδωση πρέπει να αποκλεισθεί)**

# Σπινθηρογράφημα με $^{99}\text{Tc}$ - PYP

- *Λιγότερο επεμβατική μέθοδος από τη βιοψία υπενδοκαρδιακά και τις ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή από τη φασματοσκοπία μάζας σε ορισμένες περιπτώσεις μη διάκρισης*
- *Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση εξέλιξης της νόσου*
- **Στον ασθενή μας έγινε σπινθηρογράφημα οστών με  $^{99}\text{Tc}$ - PYP :**  
**απουσία εξωοστικής καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου**



*αμυλοείδωσης από wild-type transthyretin*

# AL αμυλοείδωση (πρωτοπαθής)

- Το αμυλοειδές προέρχεται από **ακέραια ελαφρά άλυσο ανοσοσφαιρινών** – *συνηθέστερα λ*
- Εμφανίζεται σε **κλωνικές διαταραχές των Β-λεμφοκυττάρων** όπως σε B-λεμφοϋπερπλαστικές νόσους, συμπεριλαμβανομένου του non-Hodgkin's λεμφώματος, **συνηθέστερα στο μύελωμα**, στη μακροσφαιριναιμία Waldstrom ή στις MGUS
- Το 15% των ασθενών με μύελωμα θα αναπτύξει AL αμυλοείδωση
- AL αμυλοείδωση = **νόσος των ηλικιωμένων** με μέση ηλικία διάγνωσης τα **64 έτη**, με αυξημένη επίπτωση στους **άνδρες**
- **Επιθετική νόσος** (μέση επιβίωση 46 μήνες από τη διάγνωση)

# Κλινικές εκδηλώσεις

Από τις εναποθέσεις του αμυλοειδούς προκύπτει **ιστική βλάβη** (διαταραχή της αρχιτεκτονικής, τοξικότητα εναποθέσεων) :

1. **Ενός οργάνου**
2. **Πολυσυστηματική προσβολή (συνηθέστερα)**- ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανόν να αναγνωρίζεται ένα κυρίαρχα προσβεβλημένο όργανο

# Κλινικές εκδηλώσεις

- **Νεφρική προσβολή** ~70% (εκδηλώνεται με ήπια πρωτεϊνουρία έως και νεφρωσικό σύνδρομο)
- **Περιοριστική καρδιομυοπάθεια** ~60% (συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος, σπανιότερα στηθάγχη/ έμφραγμα από εναπόθεση αμυλοειδούς στα στεφανιαία αγγεία)
- **Περιφερική νευροπάθεια-διαταραχές του αυτόνομου** ~20% (μικτή αισθητικοκινητική με αιμωδίες/παραισθησίες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ορθοστατική υπόταση)
- **Ηπατομεγαλία** (+/- σπληνομεγαλία) ~70%
- **Εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό/αρθρώσεις** (μακρογλωσσία με εντύπωμα από τα δόντια- χαρακτηριστική στην AL, ψευδοϋπερτοφία μυών από αμυλοειδική διήθηση- “shoulder pad sign”)

# Κλινικές εκδηλώσεις

- **Αιμορραγική διάθεση** (αυτόματες εκχυμώσεις, περικογχική πορφύρα / μάτια κουκουβάγιας χαρακτηριστικό της AL αμυλοείδωσης, λόγω επίκτητης ανεπάρκειας του παράγοντα Χ από πρόσδεση στα ινίδια του αμυλοειδούς)



“Raccoon eyes”  
Μετά από ελάσσονα  
τραυματισμό ή από  
δοκιμασία Valsalva

Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. NEJM  
2007 ; 356:2406

# Εκδηλώσεις αμυλοειδικής καρδιοπάθειας

*Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν την 1<sup>η</sup> αιτία θανάτου στην πρωτοπαθή αμυλοείδωση (75%)*

- Συγκοπή κι αιφνίδιος θάνατος
- Διαταραχές συστήματος αγωγής (σπανιότερα στην AL)
- Μικρή περικαρδιακή συλλογή
- **Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΑΕΕ**

Αμυλοειδική διήθηση των κόλπων → πάχυνση – ακινησία κοιλιακού τοιχώματος → ηλεκτρομηχανική δυσλειτουργία και στάση του αίματος που προδιαθέτουν στη δημιουργία κοιλιακού θρόμβου ακόμα και σε φλεβοκομβικό ρυθμό

# Ισχαιμικό ΑΕΕ ως 1<sup>η</sup> εκδήλωση αμυλοείδωσης

- Το ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μια *υπο-εκτιμούμενη επιπλοκή* της αμυλοείδωσης
- Σποραδικά περιγράφονται ΑΕΕ σαν εκδήλωση αμυλοείδωσης κι ενίοτε μέσω αναζήτησης της καρδιοεμβολικής αιτιολογίας του ισχαιμικού τίθεται η διάγνωση της αμυλοείδωσης από echo καρδιάς ρουτίνας

*Πόσο συχνά το ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελεί την πρώτη εκδήλωση συστηματικής αμυλοείδωσης;;*



# Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication

(Alexander Y. Zubkov, MD, PhD, Alejandro A. Rabinstein, MD, Angela Dispenzieri, MD, Eelco F.M. Wijdicks, MD-Neurology 2007)

- Αναδρομική μελέτη στη Mayo Clinic από τον Ιανουάριο 2000 έως τον Ιούλιο 2006
- Συνολικά πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (1. ισχαιμικό ΑΕΕ ταξινομημένο με βάσει την TOAST classification και 2. υπερηχογραφικά ευρήματα διηθητικής νόσου του μυοκαρδίου)

## 40 ασθενείς

- Από αυτούς οι 38 είχαν AL αμυλοείδωση και οι 2 γεροντική
- Στην πλειοψηφία τους (75%) τα ΑΕΕ ήταν ημισφαιρικά με κατανομή ενός αγγειακού κλάδου

# Αποτελέσματα

- Στους 13 ασθενείς **(32%) το ΑΕΕ ήταν η πρώτη εκδήλωση** της αμυλοείδωσης που οδήγησε και στη διάγνωση
- Στους υπόλοιπους η 1<sup>η</sup> εκδήλωση ήταν από την καρδιά (δύσπνοια-συγκοπή-αρρυθμία) ή από άλλα συστήματα (πρωτεϊνουρία...)
- Οι ασθενείς με **1<sup>η</sup> εκδήλωση το ισχαιμικό ΑΕΕ είχαν χειρότερη πρόγνωση** με μέση επιβίωση τους 9.6 μήνες σε αντίθεση με τους λοιπούς με μέση επιβίωση μετά τη διάγνωση τους 16 μήνες
- **Αιτιολογικά** : τα περισσότερα ΑΕΕ ήταν **καρδιοεμβολικά** (στάση του αίματος στις διατεταμένες καρδιακές κοιλότητες , +/- AF που οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων)

# Αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια

- Η συμμετοχή του ΚΝΣ στις πιο κοινές συστηματικές αμυλοειδώσεις (AL , AA) είναι ασυνήθης.
- Αμυλοειδικές εναποθέσεις μπορούν να οδηγήσουν σε εκτεταμένη παθολογία του φλοιού και άνοια (**Cerebral amyloid angiopathy-CAA**) κυρίως στις κληρονομικές μορφές (TTR, gelsolin, cystatin C) αμυλοείδωσης και στη νόσο Alzheimer (A-beta)



**αυτόματες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες ,  
ιδιαίτερα στους υπερήλικες**

“Cerebral immunoglobulin light chain amyloid angiopathy-related hemorrhages”

J. Mawet a, J. Adam b,c, M.H. Errera d, E. Oksenhendler e, F. Gray b,c, P. Massin d, M.G. Bousser a,c, K. Vahedi

# Αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια (2)

- Η αγγειοπάθεια του ΚΝΣ από **εναποθέσεις αμυλοειδούς** μπορεί να **ταξινομηθεί** ανάλογα με την **εντόπισή** τους:

## 1. «Αιματογενής διασπορά» εναποθέσεων

- **AA- AL** αμυλοειδώσεις, συνήθως χωρίς συμπτώματα από το ΚΝΣ, νεκροτομικό εύρημα
- κατανομή στις περιοχές με χαλαρό ΑΕΦ κυρίως περικοιλιακά (III, IV) και στο χοριοειδές πλέγμα

## 2. Cerebral amyloid angiopathy (CAA)

- **Κληρονομικές μορφές** (Aβ, ATTR, Acys-C, APrP), με ανοϊκές εκδηλώσεις
- κυριαρχεί **μηνιγγοφλοιώδης εναπόθεση** αμυλοειδούς περιαγγειακά με πιθανή επέκταση στη λευκή ουσία/βασικά γάγγλια/θάλαμο

“Cerebrovascular involvement in systemic AA and AL amyloidosis: a clear haematogenic pattern”

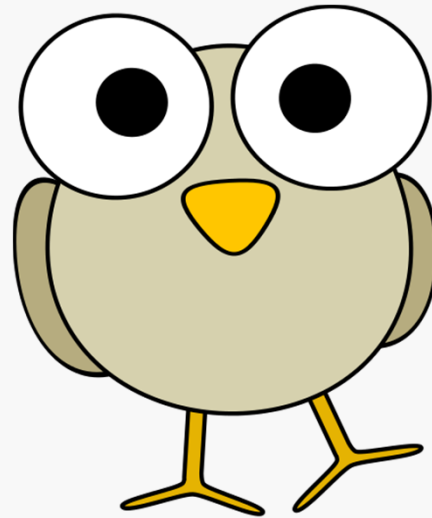
Roland Schröder , Reinhold P. Linke

# ΟΜΒ ασθενούς

- Συζητούνται δύο ενδεχόμενα:

1. Χρόνια Β-λεμφοκυτταρική λευχαιμία με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση και συνοδό αμυλοείδωση
2. Συνύπαρξη χρόνιας Β-λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας- αμυλοείδωση από διαφορετικούς κλώνους.

# AL amyloidosis and CLL



??

# AL αμυλοείδωση και κλωνικές B-υπερπλαστικές διαταραχές

- Η ALA τυπικά προκαλείται από κλωνικές πλασματοκυτταρικές διαταραχές κι η ιστική βλάβη από την εναπόθεση μονοκλωνικών IgG light chains
- Πιο σπάνια συσχέτιση της ALA με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (CLL/SLL, λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα )
- Στις B-υπερπλαστικές διαταραχές η ALA προκαλείται από τις *μονοκλωνικές ελαφρές αλυσούς που παράγονται από τα νεοπλασματικά B-κύτταρα*

# AL αμυλοείδωση και κλωνικές B-υπερπλαστικές διαταραχές

- Σε μια αναδρομική μελέτη από το 1996- 2004 (Boston University) από τους 812 ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση



μόνο το 2% (16 ασθενείς) είχαν ως υποκείμενο

B- λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα



**μόνο οι 2 είχαν CLL (IgG-λ)**, 2 λέμφωμα οριακής ζώνης και οι υπόλοιποι 12 λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα με παραγωγή μονοκλωνικής IgM ανοσοσφαιρίνης



# Συνύπαρξη διαφορετικών κλώνων

- Τα νεοπλασματικά Β-κύτταρα παράγουν μονοκλωνικές ελαφρές αλυσούς σε ποσοστό ικανό ώστε πιθανώς να χρησιμοποιηθούν ως *biomarker* της ασθένειας (έγκαιρη διάγνωση/παρακολούθηση εξέλιξης της νόσου)
- Το φαινόμενο η **παραπρωτεΐνη** να **μην** προέρχεται από το λευχαιμικό κλώνο αλλά από **άλλο κλώνο** περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2004 από τους Carney et al κι ακολούθως το **2013** δημοσιεύθηκε μια μεγαλύτερη μελέτη όπου συνυπάρχουν CLL και ALA από **διαφορετικούς κλώνους**

«Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.» Martin et al- Translational Research, April 2007

# Systemic amyloidosis associated with CLL/SLL

- Αναδρομική μελέτη που μελετήθηκαν τα αρχεία της Mayo Clinic, Rochester **40 περίπου ετών** (Jan 1974-Oct 2012)
- Συνολικά 5.848 ασθενείς με **αμυλοείδωση**



33 ασθενείς με υποκείμενη **CLL/SLL**

Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Kourelis TV, Gertz M, Znt C. et al. American Journal of Hematology 2013

# Αποτελέσματα

33 ασθενείς με CLL/SLL + αμυλοείδωση			
18 ασθενείς (55%)	AL amyloidosis	14 ασθενείς: CLL + plasma cell clone	4 ασθενείς: CLL (<1% plasma cells in bone marrow)
9 ασθενείς (27%)	non-AL amyloidosis		
6 ασθενείς (18%)	undetermined type (απουσία τυποποίησης αμυλοειδούς)	<i>*Οι 2 θεωρήθηκαν κι αντιμετωπίστηκαν ως ALA</i>	

Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Kourelis TV, Gertz M, Znt C. et al. American Journal of Hematology 2013

## Αποτελέσματα (2)

Από τους **14** ασθενείς με CLL και συνυπάρχοντα πλασματοκυτταρικό κλώνο :

- **2** είχαν κι εκδήλωση από άλλα όργανα (υπερασβεστιαμία-οστεολύσεις-νεφρική ανεπάρκεια) και ταξινομήθηκαν ως συνυπάρχον μυέλωμα
- **6** όπου ο λευχαιμικός κι ο πλασματοκυτταρικός κλώνος εξέφραζαν την **ίδια** ελαφρά άλυσσο
- **3** ασθενείς με λευχαιμικό κλώνο και πλασματοκυτταρικό κλώνο να παράγουν **διαφορετική** ελαφρά άλυσσο
- 3 άγνωστο

Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Kourelis TV, Gertz M, Znt C. et al. American Journal of Hematology 2013

# Συμπεράσματα

- Η αμυλοείδωση με υποκείμενη CLL είναι **πολύ σπάνια -μόλις το 0.6%** όλων των περιπτώσεων που καταγράφηκαν σε διάστημα 40 ετών
- ALA **συνηθέστερα** οφείλεται σε **συνυπάρχοντα πλασματοκυτταρικό κλώνο**, παρά το ότι σε 4 περιπτώσεις το αμυλοειδές προερχόταν μόνο από τον λευχαιμικό κλώνο
- Η **θεραπεία** στις περισσότερες περιπτώσεις **στόχευσε στον πλασματοκυτταρικό κλώνο** που παρήγαγε την αμυλοειδογενή ελαφρά άλυσο

Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Kourelis TV, Gertz M, Znt C. et al. American Journal of Hematology 2013

## Συμπεράσματα (2)

>1/3 των ασθενών με CLL παράγουν ελαφρές αλύσους στον ορό και στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων, ωστόσο σπάνια υπάρχει συσχέτιση με AL αμυλοείδωση

γιατί

1. Ο λευχαιμικός κλώνος παράγει συνηθέστερα κ- ελαφρές αλύσους που υιοθετούν πιο δύσκολα τη διάταξη β-πτυχωτού φύλλου κι είναι λιγότερο αμυλοειδογόνες από τις λ ( $\lambda AL/\kappa AL = 2:1$ )
2. Τα επίπεδα των ελεύθερων ελαφρών αλύσων στον ορό είναι χαμηλά στους ασθενείς με CLL

Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Kourelis TV, Gertz M, Znt C. et al. American Journal of Hematology 2013

# CLL and clonal plasma disorders

- Μια γνωστή παρατήρηση είναι πως στη CLL/SLL τα πολυκλωνικά Β-λεμφοκύτταρα «μοιράζονται» το ίδιο μικροπεριβάλλον κι αλληλεπιδρούν με τον λευχαιμικό κλώνο
- CLL κύτταρα παράγουν κλωνικές FLCs που συνυπάρχουν με τις πολυκλωνικές FLCs των φυσιολογικών Β-λεμφοκυττάρων
- Αυτή η συνύπαρξη ➡ διαρκή ενεργοποίηση των πολυκλωνικών Β-κυττάρων από τα καρκινικά

➡ παθογένεση φλεγμονωδών κι αυτοάνοσων επιπλοκών της CLL

**Θεωρία** πως τα CLL κύτταρα μπορεί να λειτουργήσουν ως «συμπαράγοντες» για τα γειτονικά πολυκλωνικά Β-λεμφοκύτταρα για παραγωγή περίσσειας FLCs κι εκτροπή σε πλασματοκυτταρική δυσκρασία

The cumulative amount of serum-free light chain is a strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia.  
Morabito F, De Filippi R, Laurenti L, Zirlik K, Recchia AG, Gentile M et al. Blood 2011

# Πρόγνωση

Οι ασθενείς με *non-AL* αμυλοείδωση είχαν γενικά καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με εκείνους με ALA

- Μέση επιβίωση **AL-amyloidosis** → 38.9 μήνες
- Μέση επιβίωση **non-AL amyloidosis** → 61.4 μήνες

Η επιβίωση στους ασθενείς με *καρδιακή συμμετοχή* ήταν ακόμα χαμηλότερη (10.9 μήνες στις ALA).



# Θεραπεία

- Πρακτικά **όλοι** οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση πρέπει να λάβουν θεραπεία κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- *Κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων; (εκλογής)*
- **Επί κριτηρίων αποκλεισμού AHCT** (μεγάλη ηλικία > 70 ετών, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, πολυοργανική συμμετοχή, μεγάλες πλευριτικές συλλογές και ανάγκη οξυγονοθεραπείας)



**τριπλό σχήμα-βασισμένο στη βορτεζομίβη (4-6 κύκλοι)**  
(cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone-CyBorD or Bortezomib-melphalan-dexamethasone)

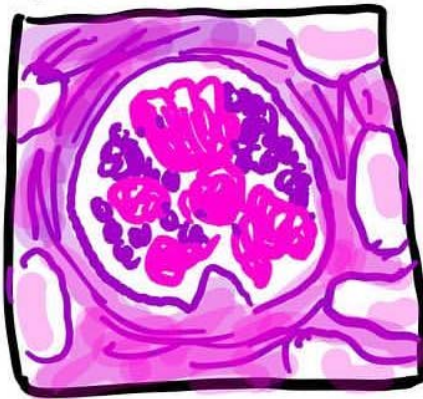
## Ο ασθενής μας...

- Παρακολουθείται πλέον από αιματολογικό τμήμα κι είναι σε αγωγή με σχήμα κυκλοφωσφαμίδης-βορτεζομίβης και δεξαμεθαζόνης (έχοντας ολοκληρώσει 2 κύκλους) *που στοχεύει στον αμυλοειδογενή πλασματοκυτταρικό κλώνο.*
- Λόγω επιδείνωσης των περιφερικών οιδημάτων αυξήθηκε η διουρητική αγωγή σε 80mg φουροσεμίδης ημερησίως.

Ευχαριστώ πολύ!!!

# AMYLOIDOSIS

LIGHT MICROSCOPY



POLARIZED LIGHT



THE SCRUB CARTOONIST

← pathognomonic feature:  
using Congo Red  
stain, amyloid  
appears **Apple green** under  
polarized light