

Αμυλοείδωση και αναπνευστικό σύστημα

Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ

Πνευμονολόγος, Συνεργάτης ΚΑΑ, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»

Εισαγωγή

Η αμυλοείδωση δεν αποτελεί μία κλινική οντότητα, αλλά μία ομάδα διαφορετικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την ιστική εναπόθεση πρωτεϊνικών ινιδίων αμυλοειδούς με μοριακή δομή β-τύπου. Η δομή αυτή των ινιδίων είναι υπεύθυνη για την αντοχή τους στην πρωτεόλυση και την αδιαλυτότητά τους. Έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον 23 διαφορετικά πρωτεϊνικά μόρια χαμηλού μοριακού βάρους, που μπορούν ως μονομερή να σχηματίσουν τα πολυμερή ινίδια του αμυλοειδούς.

Η κλινική ταξινόμηση της αμυλοείδωσης βασίζεται στην έκταση της νόσου (συστηματική ή εντοπισμένη σε ένα όργανο) και στο είδος της πρωτεΐνης που σχηματίζει τα ινίδια¹. Στην εντοπισμένη μορφή τα όργανα που συνήθως προσβάλλονται είναι το δέρμα, η ουροδόχος κύστη, ο οφθαλμός, η καρδιά, ο εγκέφαλος, το πάγκρεας και το τραχειοβρογχικό δέντρο. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου εξαρτώνται από το όργανο που προσβάλλεται (π.χ. νόσος Alzheimer, σακχαρώδης διαβήτης ή δύσπνοια λόγω απόφραξης των αεραγωγών). Το αμυλοειδές, που είναι συνήθως AL τύπου, παράγεται τοπικά στον ιστό από μικρό αριθμό πλάσματοκυττάρων τα οποία περιβάλλουν τις βλάβες και η υπεύθυνη πρωτεΐνη δεν ανευρίσκεται στο αίμα ή στα ούρα του ασθενούς.

Έχουν αναγνωρισθεί 4 μείζονες τύποι συστηματικής αμυλοείδωσης:

- **Συστηματική AL αμυλοείδωση** (παιλιότερα γνωστή ως πρωτοπαθής αμυλοείδωση). Προκαλείται από δυσκρα-

σία των πλάσματοκυττάρων του μυελού των οστών που παράγουν ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών κ ή λ τύπου. Είναι συχνή η συνύπαρξη συστηματικής AL αμυλοείδωσης και πολυπληθούς μυελώματος. Με την κυκλοφορία τα πρωτεϊνικά αυτά μόρια φτάνουν στους ιστούς, όπου και εναποτίθενται με τη μορφή ινιδίων αμυλοειδούς. Η επίπτωσή της στις ΗΠΑ είναι 4,5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα² και συνολικά αναφέρονται 3.200 νέες περιπτώσεις ανά έτος^{3,4}. Συχνότερα προσβάλλει σε διάφορους συνδυασμούς την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ, τα περιφερικά νεύρα και το σπλήνα.

- **Συστηματική AA αμυλοείδωση** (παιλιότερα γνωστή ως δευτεροπαθής αμυλοείδωση). Προκαλείται από καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο οικογενής μεσογειακός πυρετός, η νόσος του Crohn, ή από χρόνιες λοιμώξεις όπως η φυματίωση, η οστεομυελίτιδα, οι βρογχεκτασίες. Στην Ευρώπη προσβάλλεται το 5-10% των ασθενών που πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα πρωτεϊνικά ινίδια σε αυτή την περίπτωση σχηματίζονται από μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που κυκλοφορεί σε μεγάλες ποσότητες και ονομάζεται αμυλοειδές A του ορού (serum amyloid A protein, SAA). Σε αυτόν τον τύπο αμυλοείδωσης είναι συχνότερη η προσβολή των νεφρών (90%) και λιγότερο συχνή του γαστρεντερικού (22%), του ήπατος (5%) και των περιφερικών νεύρων (3%)⁵.

- **Συστηματική ATTR αμυλοείδωση** (οικογενής αμυλοείδωση). Προκαλείται από

μία ποικιλία (έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 80) σημειακών μεταλλάξεων του γονιδίου της τρανσθυρετίνης, οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή πρωτεϊνικών μορίων που έχουν την τάση να σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς στους ιστούς. Η επίπτωσή της στις ΗΠΑ είναι μόλις 1 περίπτωση ανά 100.000 άτομα². Η προσβολή των περιφερικών και των αυτόνομων νεύρων είναι αρκετά συχνή, ενώ και η συμμετοχή της καρδιάς, των οφθαλμών και των νεφρών δεν είναι σπάνια. Η προσβολή των οργάνων εξαρτάται κυρίως από το είδος της μετάλλαξης. Η γεροντική συστηματική αμυλοείδωση είναι μία μορφή συστηματικής ATTR αμυλοείδωσης, στην οποία όμως το μόριο της τρανσθυρετίνης προέρχεται από το φυσιολογικό γονίδιο (wild-type). Η επίπτωσή της αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία. Χαρακτηρίζεται δε από βραδέως εξελισσόμενη μυοκαρδιοπάθεια.

- **Συστηματική Αβ₂Μ αμυλοείδωση**. Προκαλείται σε ασθενείς υπό χρόνια (τουλάχιστον 5 με 10 χρόνια) διάλυση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας. Η πρωτεΐνη που σχηματίζει τα ινίδια λόγω μειωμένης κάθαρσής της είναι η β₂ μικροσφαιρίνη (β₂Μ). Η νόσος προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις και τα οστά.

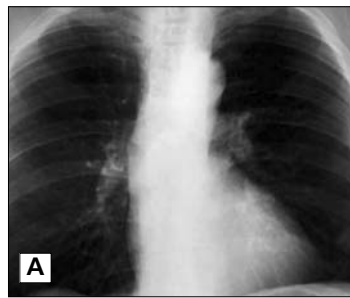
Προσβολή του αναπνευστικού συστήματος

Η αμυλοείδωση είναι δυνατόν να προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα σε διάφορες θέσεις (πίνακας 1). Ο πνεύμονας μπορεί να αποτελεί είτε το μοναδικό όργανο που έχει προσβληθεί στην εντοπισμένη αμυλοείδωση είτε ένα από τα όργανα που προσβάλλονται στα πλαίσια της συστηματικής αμυλοείδωσης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αμυλοείδωση του αναπνευστικού συστήματος είναι τύπου AL, τόσο στις εντοπισμένες όσο και στις διάχυτες μορφές της. Η ταυτοποίηση του αμυλοειδούς έχει αξία προγνωστική και θεραπευτική, όπως θα δούμε στη συνέχεια, και θα πρέπει να γίνεται με περισσότερη προσοχή α) στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει κάποια χρόνια φλεγμονώδης νόσος (ίσως AA αμυλοείδωση), β) αν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν οικογενή κατανομή της νόσου (ίσως ATTR αμυλοείδωση), καθώς και γ) όταν η νόσος εμφανίζεται σε μεγάλη ηλικία (ίσως ATTR



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία θώρακα ασθενούς με τραχειοβρογχική αμυλοείδωση. Παρατηρείται έντονη πάχυνση και ασβεστοποίηση των τοιχωμάτων της τραχείας.



Εικόνα 2. α) Αξονογραφία θώρακα και β) αξονική τομογραφία θώρακα ασθενή με μονήρη όζο (η βιοψία έδειξε ότι η βλάβη ήταν ένα αμυλοειδίωμα) (M. Schwarz, T. King Jr. *Interstitial Lung Disease*. BC Decker Inc 2003).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

- α. Οροφάρυγγας
 - Μακρογλωσσία (αποφρακτική άπνοια στον ύπνο)
- β. Τραχειοβρογχικό δέντρο
 - Εντοπισμένος πολύποδας
 - Διάχυτη προσβολή
- γ. Παρέγχυμα
 - Μονήρης όζος
 - Πολλαπλές οζώδεις βλάβες
 - Διάχυτη κυψελιδική - διάμεση μορφή
- δ. Υπεζωκοτική προσβολή
- ε. Προσβολή των πυλαίων και/ή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων
- στ. Προσβολή των πνευμονικών αγγείων

γεροντικού τύπου).

A. Οροφάρυγγας

Η συστηματική AL αμυλοείδωση συχνά προκαλεί μακρογλωσσία από εναπόθεση αμυλοειδούς στη γλώσσα και με αυτόν τον τρόπο προδιαθέτει στην εμφάνιση του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

B. Τραχειοβρογχικό δέντρο

Η τραχειοβρογχική αμυλοείδωση, που τυπικά προσβάλλει τους ασθενείς μετά την 5η δεκαετία της ζωής τους, εμφανίζεται ως μονήρης πολυποειδής βλάβη ή ως πολυεστιακές υποβληνογονίες πλάκες (εικόνα 1). Τις περισσότερες φορές το τραχειοβρογχικό δέντρο αποτελεί το μοναδικό όργανο που προσβάλλεται στα πλαίσια της εντοπισμένης αμυλοείδωσης. Η στένωση του αυλού των αεραγωγών από τη νόσο προκαλεί συμπτώματα όπως βήχα, συριγμό, αιμόπτυση και συχνά οδηγεί σε υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Τα συμπτώματα που θα εμφανίσει ο ασθενής εξαρτώνται από τη θέση προσβολής του τραχειοβρογχικού δέντρου και αυτός είναι ο λόγος που αρκετοί διαχωρίζουν την τρα-

χειοβρογχική νόσο σε εγγύς (υπογλωττιδικός χώρος, τραχεία), μέση (κύριοι βρόχοι) και άπω (περιφερικότεροι αεραγωγοί). Στις πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες παρατηρείται αποφρακτική συνδρομή, ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που η καμπύλη ροής όγκου παίρνει τη μορφή της σταθερής απόφραξης των κεντρικών αεραγωγών. Στη βρογχοσκόπηση οι βλάβες είναι συνήθως διάχυτες, λευκωπές, προκαλούν κατά τόπους στενώσεις στους αεραγωγούς, ενώ είναι πιθανό να αιμορραγήσουν κατά τη λήψη βιοψιών. Στο βιοψτικό υλικό αναγνωρίζεται υποβληνογονία εναπόθεση αμυλοειδούς με προσβολή και των αγγείων, καθώς επίσης και κατά τόπους πλάσματοκύτταρα, ενώ σε μερικά παρασκευάσματα συνυπάρχουν περιοχές πλάκωδου μετάπλασης του επιθηλίου και ασβεστοώσεις.

Η τραχειοβρογχική αμυλοείδωση συχνά εξελίσσεται, με τελική κατάληξη την αναπνευστική ανεπάρκεια. Η θεραπεία είναι τοπική και οι βλάβες αφαιρούνται με τη χρήση Nd:YAG laser μέσω άκαμπτου συνήθως βρογχοσκοπίου. Η νόσος υποτροπιάζει τοπικά και έτσι επανειλημμένες συνεδρίες είναι απαραίτητες για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Δεν είναι λίγες οι φορές που η αφαίρεση των βλαβών απελευθερώνει τον αεραγωγό, προκαλώντας όμως τραυματισμό στο τοίχωμά του και εκ νέου απόφραξη του από ουλώδη ιστό. Η τοποθέτηση ενδοβρογχικών stent ίσως έχει κάποιο ρόλο στις μόνιμες στενώσεις των αεραγωγών.

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία η χρήση χαμηλής δόσης ακτινοθεραπείας για τον έλεγχο της νόσου, βασιζόμενη στην ακτινοευαισθησία των πλάσματοκυττάρων, με αισιόδοξα αποτελέσματα, αλλά δεν έχει μέχρι στιγμής δημοσιευτεί κάποια μεγάλη σειρά ασθενών⁶. Η υποστηρικτική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα ή συστηματικά), αντιβιοτικά και βληνολυτικά είναι απαραίτητη σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο.

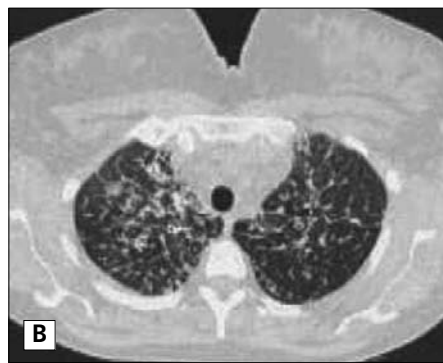
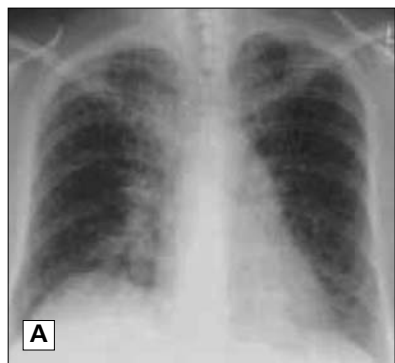
Γ. Πνευμονικό παρέγχυμα

α. Οζώδης πνευμονική αμυλοείδωση

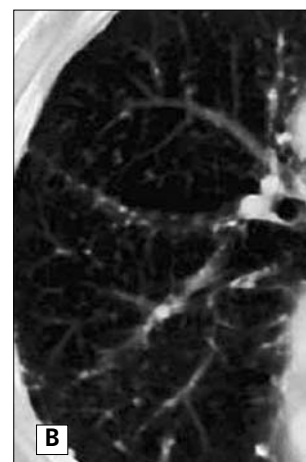
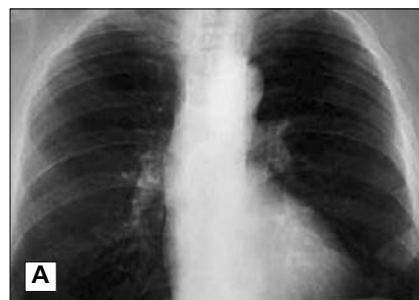
Η οζώδης πνευμονική αμυλοείδωση είναι μορφή της εντοπισμένης αμυλοείδωσης. Οι όζοι μπορεί να είναι μονήρεις, που αναφέρονται και ως αμυλοειδώματα (εικόνα 2), ή πολλαπλοί (εικόνα 3). Έχουν μέγεθος από μερικά χιλιοστά μέχρι και 15cm και πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από κακοήθη νόσο (πρωτοπαθή ή μεταστατική). Οι όζοι της αμυλοείδωσης αυξάνουν παράλληλα σε μέγεθος και γι' αυτό κάθε όζος που εμφανίζει διαφορετική ταχύτητα αύξησης θα πρέπει να διερευνάται για κακοήθεια, ακόμα και επί επιβεβαιωμένης διάγνωσης εντοπισμένης αμυλοείδωσης. Εμφανίζονται συνήθως υποϋπεζωκοτικά και είναι πιθανό να παρουσιάζουν κοιλότητα ή ασβεστοποίηση. Σπάνια οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα όπως βήχα ή αιμόπτυση και τις περισσότερες φορές οι όζοι αποκαλύπτονται σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο. Στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα έχουν λευκωπό ή γκριζωπό χρώμα και περιέχουν εκτός από ίνδια αμυλοειδούς και αρκετά πλάσματοκύτταρα. Δεν απαιτείται κάποια ιδιαίτερη θεραπεία για αυτή τη μορφή πνευμονικής αμυλοείδωσης, καθώς δεν έχει επιπτώσεις στην ανταλλαγή των αερίων και δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών.

β. Διάχυτη κυψελιδική - διάμεση μορφή

Η συστηματική AL αμυλοείδωση προσβάλλει τον πνεύμονα, όπως φαίνεται από ιστολογικά παρασκευάσματα, σε ποσοστό 28%. Η διάχυτη κυψελιδική - διάμεση μορφή αποτελεί τη συχνότερη μορφή προσβολής του πνεύμονα επί συστηματικής αμυλοείδωσης, σπάνια όμως προκαλεί συμπτώματα. Η δύσπνοια των ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση είναι κυρίως καρδιακής αιτιολογίας και γι' αυτό θα πρέπει πάντα να προηγείται πλήρης καρδιολογικός έλεγχος πριν αποδοθεί στην προσβολή των πνευμόνων. Σε μία μεγάλη σειρά ασθενών μόνο το 9% των ασθενών με ση-



Εικόνα 3. α) Ακτινογραφία θώρακα και β) αξονική τομογραφία θώρακα ασθενή με συστηματική AL αμυλοείδωση και διάχυτη κυψελιδική-διάμεση μορφή προσβολής του πνεύμονα¹⁰.



Εικόνα 4. α) Ακτινογραφία θώρακα και β) αξονική τομογραφία θώρακα ασθενή με μικροοζώδη μορφή αμυλοείδωσης του πνεύμονα (M. Schwarz, T. King Jr. Interstitial Lung Disease. BC Decker Inc 2003).

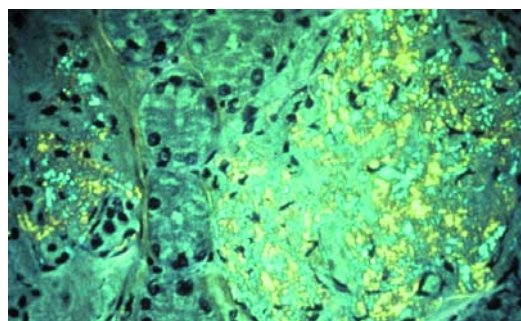
⇒ μεία προσβολής των πνευμόνων είχαν πνευμονική νόσο απουσία καρδιακής προσβολής⁷. Η ποσότητα του αμυλοειδούς στον πνεύμονα και η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας δεν συσχετίζονται γραμμικά. Όταν η νόσος προσβάλλει έντονα την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη οδηγεί σε περιοριστικού τύπου νόσο, που εκδηλώνεται με σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια και μη μουσικούς ρόγχους στην κλινική εξέταση. Στην ακτινογραφία θώρακος η μορφή αυτή αμυλοείδωσης του πνεύμονα εμφανίζεται με διάχυτες δικτυοοζώδεις βλάβες (εικόνα 4). Η αξονική τομογραφία θώρακος αναδεικνύει όζους (75%), εικόνα μελικηρήθρας (38%), ετερογενείς σκιάσεις θολής υάλης (38%), καθώς και πάχυνση των ενδολοβιδιακών διαφραγμάτων (75%)⁸. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία πνεύμονα (ανοιχτή, θωρακοσκοπική ή διαβρογχική).

Στο βιοπτικό υλικό αμυλοειδές ανευρίσκεται στο τοίχωμα των κυψελίδων, των βρόγχων και των πνευμονικών αγγείων. Μόνο στο 10% των ασθενών με τη μορφή αυτή αμυλοείδωσης η προσβολή του πνεύμονα αποτελεί αιτία θανάτου.

Δ. Υπεζωκοτική προσβολή

Υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή εμφανίζουν συχνά οι ασθενείς με αμυλοείδωση. Είναι εκδήλωση είτε της καρδιακής ανεπάρκειας, που συνοδεύει την καρδιακή προσβολή από τη νόσο, είτε της εναπόθεσης αμυλοειδούς στον υπεζωκότα. Αν και η καρδιακή ανεπάρκεια παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και συντήρηση του πλευριτικού υγρού, εντούτοις τα διδρώματα είναι εξίσου συχνά με τα εξιδρώματα. Το υγρό είναι λεμφοκυτταρικό με λίγα κύτταρα.

Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις χυλοθώρακα. Η παρουσία αμυλοειδούς στον τοιχωματικό υπεζωκότα, όπως φαίνεται στη θωρακοσκόπηση, καθιστά την κλειστή βιοψία του υπεζωκότα διαγνωστικά χρήσι-



Εικόνα 5. Εναπόθεση αμυλοειδούς σε ιστοτεμάχιο νεφρού μετά από χρώση με ερυθρό του Congo σε μικροσκόπιο πολωμένου φωτός (πρασινωπή απόχρωση αμυλοειδούς) (The Netherlands Journal of Medicine 2004; 62(4):121).

μη τεχνική. Ακτινολογικά πλευριτική συλλογή εμφανίζει το 29% των ασθενών με συστηματική AL αμυλοείδωση, η οποία είναι συχνά αμφοτερόπλευρη, ενώ στο 11% η συλλογή συνοδεύεται από παρεγχυματικές βλάβες και τότε στις μισές περιπτώσεις είναι ετερόπλευρη, χωρίς να υπερτερεί σε συχνότητα η εντόπιση σε κάποιο από τα δύο ημιθώρακια.

Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής πλευριτικής συλλογής είναι δύσκολη και περιλαμβάνει τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, θεραπευτικές παρακεντήσεις και ίσως χημική πλευροδεσία με σκοπό τη μείωση του ρυθμού συγκέντρωσης του υγρού στον υπεζωκοτικό χώρο, με αμφίβολα όμως αποτελέσματα.

Ε. Μεσοθωρακική και πυλαία λεμφαδενοπάθεια

Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται στο 8% των ασθενών με συστηματική AL αμυλοείδωση. Η προσβολή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και των πυλών του πνεύμονα είναι ακόμα πιο σπάνια και μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από παρεγχυματική νόσο. Στην αξονική τομογραφία οι διογκωμένοι λεμφαδένες είναι δυνατόν να παρουσιάζουν περιοχές ασβέστωσης. Η σαρκοείδωση είναι μία νόσος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφοροδιάγνωση, γνωρίζοντας όμως ότι και η ίδια μπορεί, ως χρόνια φλεγμονώδης νόσος, να αποτελέσει αιτία συστηματικής AA αμυλοείδωσης.

ΣΤ. Προσβολή των πνευμονικών αγγείων

Η προσβολή των πνευμονικών αγγείων συνυπάρχει πάντα στη διάχυτη κυψελιδική - διάμεση μορφή αμυλοείδωσης του πνεύμονα. Όμως, παρά το γεγονός αυτό, οι παθοφυσιολογικές διαταραχές στο επίπεδο της πνευμονικής κυκλοφορίας αποδίδονται κυρίως στη διάμεση παρεγχυματική νόσο του πνεύμονα ή στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, που συνυπάρχει στους περισσότερους ασθενείς. Σε μερικές περιπτώσεις με εκτεταμένη προσβολή των πνευμονικών τριχοειδών έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που κλινικά έχει ομοιότητες με την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση με χαρακτηριστική μείωση της διαχυτικής ικανότητας σε βαθμό δυσανάλογα μεγάλο σε σχέση με το βαθμό μείωσης των πνευμονικών όγκων⁹. Υπάρχουν όμως και συγγραφείς που αμφισβητούν ότι η πνευμονική αγγειακή αμυλοείδωση αποτελεί ξεχωριστό κλινικό σύνδρομο της νόσου¹⁰.

Διάγνωση

Η διάγνωση της αμυλοείδωσης γίνεται με

την ανεύρεση ινιδίων αμυλοειδούς στους προσβεβλημένους ιστούς. Η ειδική χρώση που χρησιμοποιείται είναι το ερυθρό του Congo, που δίνει στο υλικό της βιοψίας μία διπλοθλαστική πρασινωπή απόχρωση σε μικροσκόπιο πολωμένου φωτός (εικόνα 5). Επί συστηματικής αμυλοείδωσης οι κλασικές θέσεις βιοψίας για επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι το υποδόριο κοιλιακό λίπος και ο βλενωγόνος του ορθού, καθώς παρουσιάζουν καλή ευαισθησία και ειδικότητα επί τυφλών βιοψιών και είναι ελάχιστα επεμβατικές. Εναλλακτικές θέσεις βιοψίας προσδιορίζονται ανάλογα με τα προσβεβλημένα όργανα. Η προσβολή των αγγείων από την αμυλοείδωση καθιστά την αιμορραγία πιθανή στις θέσεις βιοψίας και γι' αυτό αποφεύγεται ως θέση βιοψίας το ήπαρ, ενώ οι ενδοβρογχικές και διαβρογχικές βιοψίες πρέπει να γίνονται με ιδιαίτερη προσοχή.

Τα επόμενα βήματα στη διαγνωστική διαδικασία είναι α) η εκτίμηση της έκτασης της νόσου, δηλαδή η αναγνώριση των οργάνων που έχουν προσβληθεί ανατομικά και λειτουργικά, και β) ο ακριβής προσδιορισμός του πρωτεϊνικού μονομερούς από το οποίο έχει σχηματιστεί το αμυλοειδές. Επί εντοπισμένης στο αναπνευστικό αμυλοείδωσης η εκτίμηση της έκτασης της νόσου περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία, λειτουργικές πνευμονικές δοκιμασίες, οξυμετρία κόπωσης και βροχοσκόπηση επί τραχειοβρογχικής εντόπισης. Στη συστηματική αμυλοείδωση η προσβολή των οργάνων ελέγχεται σε λειτουργικό επίπεδο με βιοχημικές εξετάσεις (ήπατος και νεφρών), με τη μέτρηση λευκώματος ούρων 24ώρου, με ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχογράφημα καρδιάς, με πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και απεικονιστικά με αξονικές τομογραφίες. Έχει περιγραφεί και σπινθηρογραφική μέθοδος που χρησιμοποιεί σεσημασμένο με ραδιενεργό ιώδιο συστατικό P του αμυλοειδούς (serum amyloid P component, SAP), μία φυσιολογική πρωτεΐνη του ορού που βρίσκεται πάντα στις περιοχές εναπόθεσης όλων των τύπων αμυλοειδούς, με σκοπό να αναδείξει τα όργανα που έχουν προσβληθεί¹⁰. Αυτή η εξέταση δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Πρόσφατα έχουν εκδοθεί οδηγίες για τον τρόπο εκτίμησης της προσβολής των οργάνων καθώς και της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία¹¹.

Ο ακριβής προσδιορισμός της υπεύθυνης πρωτεΐνης είναι σημαντικός, τόσο για την επιλογή της θεραπείας όσο και για τη συνολική πρόγνωση των ασθενών. Η ανοσοκαθίληση ορού και ούρων μπορεί

να αναδείξει τη μονοκλωνική παραπρωτεΐνη και η βιοψία του μυελού των οστών τη διαταραχή των πλάσματοκυττάρων του μυελού στην περίπτωση της συστηματικής AL αμυλοείδωσης. Η ανοσοϊστοχημεία βοηθάει στη διάκριση των πρωτεϊνών και στο εμπόριο υπάρχουν ειδικοί αντιοροί για τις κ και λ ελαφρές αλυσίδες, την SAA, τη β₂-μικροσφαιρίνη και την τρανσθυρετίνη. Με τη χρήση της γενετικής είναι πλέον εφικτή η πλήρης ανάλυση της δομής της υπεύθυνης πρωτεΐνης και ο διαχωρισμός όλων των σπάνιων κληρονομούμενων μορφών της νόσου.

Θεραπεία

Η θεραπεία της εντοπισμένης αμυλοείδωσης ανάλογα με την ανατομική κατανομή των βλαβών έχει περιγραφεί στις αντίστοιχες ενότητες. Εδώ θα αναφερθούμε στη θεραπεία των μείζονων συστηματικών μορφών αμυλοείδωσης. Για τη θεραπεία της συστηματικής AL αμυλοείδωσης έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός κορτικοειδών και από του στόματος μελφαλάνης. Η θεραπεία αυτή έχει αυξήσει την επιβίωση των ασθενών κατά μερικούς μόνο μήνες (η μέ-

ση επιβίωση χωρίς αγωγή είναι 13 μήνες), χωρίς όμως να έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αιματολογικής ίασης ή βελτίωσης της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί θεραπεία με μεγάλη δόση ενδοφλέβιας μελφαλάνης ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών με εντυπωσιακά αποτελέσματα (62% αιματολογική ίαση και 65% βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων)¹². Όταν συνυπάρχει πολλαπλό μυέλωμα τότε η θεραπεία είναι αυτή του μυελώματος.

Η θεραπεία της συστηματικής AA αμυλοείδωσης ταυτίζεται με τη θεραπεία της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου που την προκάλεσε. Η πρόγνωση της νόσου καθορίζεται κυρίως από την έκταση της προσβολής των νεφρών. Στην περίπτωση της συστηματικής ATTR αμυλοείδωσης η θεραπεία που έχει δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα (μείωση των συμπτωμάτων και γενικότερα μείωση της συνολικής ποσότητας αμυλοειδούς στον οργανισμό) είναι η μεταμόσχευση ήπατος, του οργάνου δηλαδή που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης.

Βιβλιογραφία

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature 2002. *Amyloid* 2002; 9:197.
2. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:627-634.
3. Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, Beaudet AK, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 4159-4191.
4. Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:428-440.
5. Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). *J Intern Med* 1992; 232:517-518.
6. Monroe A, Walia R, Zlotecki R, Jantz M. Tracheobronchial amyloidosis. A case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest* 2004; 125:784-789.
7. Berk J, O'Regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:155-165.
8. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168:351-355.
9. Sullivan EJ, Schwarz MI. Pulmonary hypertension resulting from primary pulmonary amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15:238-42.
10. Gillmore J, Hawkins P. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999; 54:444-451.
11. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005 Aug; 79(4):319-28.
12. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998; 91:3662-3670. **1**