

ΗΜΕΡΙΔΑ

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
& ΠΜΣ “ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ”  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (ΕΚΠΑ)

# Αμυλοείδωση: Προκλήσεις στην κλινική διάγνωση

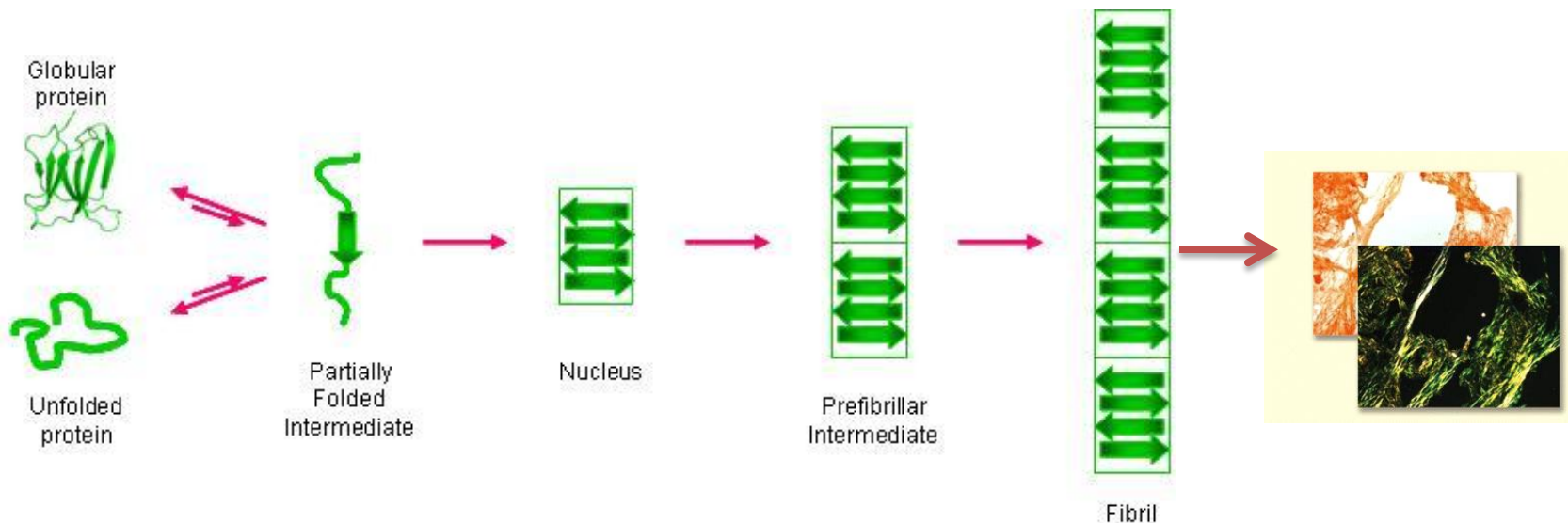
**Μελέτιος Α. Δημόπουλος**

Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών  
Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ



# Η Αμυλοείδωση είναι μια διαταραχή της «αναδίπλωσης» των πρωτεϊνών

- Διαταραχή της αναδίπλωσης των πρωτεϊνών στον χώρο →
- «έκθεση» περιοχών της υπεύθυνης πρωτεΐνης με αποτέλεσμα την τάση για δημιουργία «πολυμερών» της πρωτεΐνης και τελικά ινιδίων αμυλοειδούς



# Πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες υπό τις κατάλληλες συνθήκες μπορούν να σχηματίσουν ινίδια αμυλοειδούς

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin Heavy Chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Ligaments, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide†	L	A	Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC‡	Lung Surfactant Protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, Hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, Media
Aker	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic Ameloblast-Associated Protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic

Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis *Amyloid*. 2014 Sep 29:1-4.



# Επιδημιολογία της αμυλοείδωσης : είναι πράγματι σπάνια νόσος ?

---

- ΗΠΑ: Olmsted County, MN, (1992): 3-5 cases per million population.<sup>1</sup>
- ΗΒ (Death certificates): ~10 per million population and cause of death in 0.58 per 1000 individuals.<sup>2</sup>
- Σουηδία (hospital discharge and outpatient registers): 8.29 per million person-years for non-hereditary amyloidosis and 3.2 per million person-years for AL amyloidosis.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kyle RA, et al. *Blood* 1992; **79**: 1817–22.

<sup>2</sup>Pinney JH, et al. *Br J Haematol* 2013;**161**: 525–32.

<sup>3</sup>Hemminki K, et al. *BMC Public Health* 2012; **12**: 974.



# Είναι η αμυλοείδωση σπάνια νόσος;

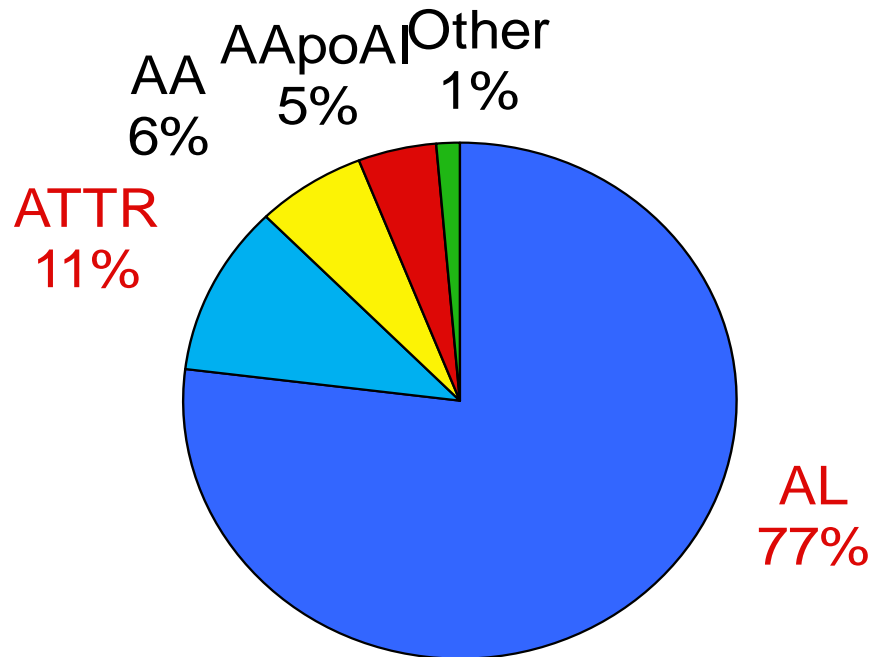
---

- Σε ~6% αρρώστων με στένωση αορτής λόγω ασβέστωσης (N=112) διαγνώστηκε TTR (λήψη βιοψίας διεγχειρητικά)<sup>1</sup> → HR~9.5 για θάνατο
- Η επίπτωση μάλλον έχει υποεκτιμηθεί στην μελέτη!

<sup>1</sup>Treibel et al *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016



# Ιταλία: Συχνότητα των διαφόρων μορφών αμυλοείδωσης (στοιχεία σε 2338 ασθενείς από το κέντρο αμυλοείδωσης της Pavia )



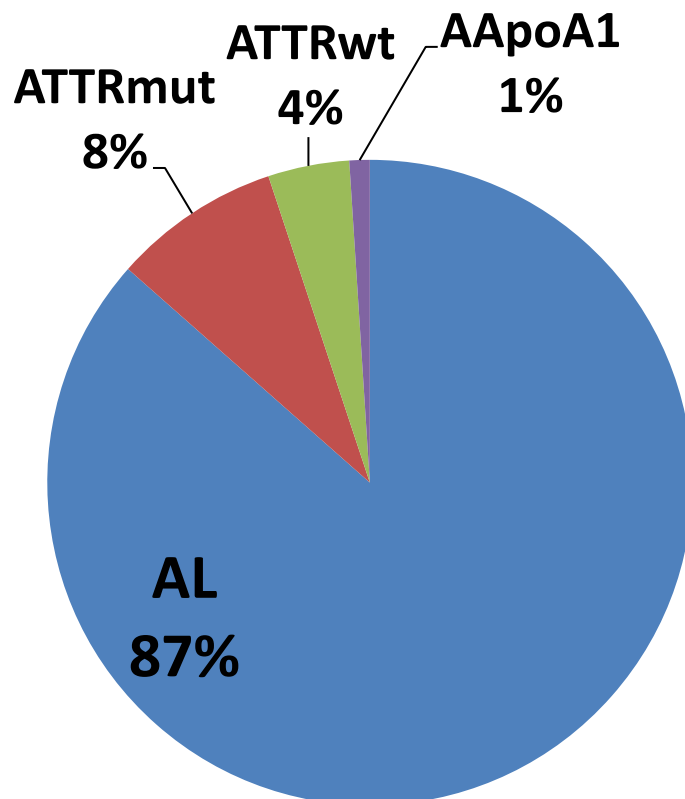
1780 patients with AL amyloidosis  
Incidence: 10 patients/million/year

Δεδομένα από Καθ. Κο G.Merlini



# HB: Συχνότητα των διαφόρων μορφών αμυλοείδωσης (στοιχεία σε 5100 ασθενείς από το National Amyloidosis Center )

National Amyloidosis Center in UK , 1987-2012 N=5100 patients with amyloidosis  
4614/5100 (90.4%) had amyloidosis type that may affect the heart

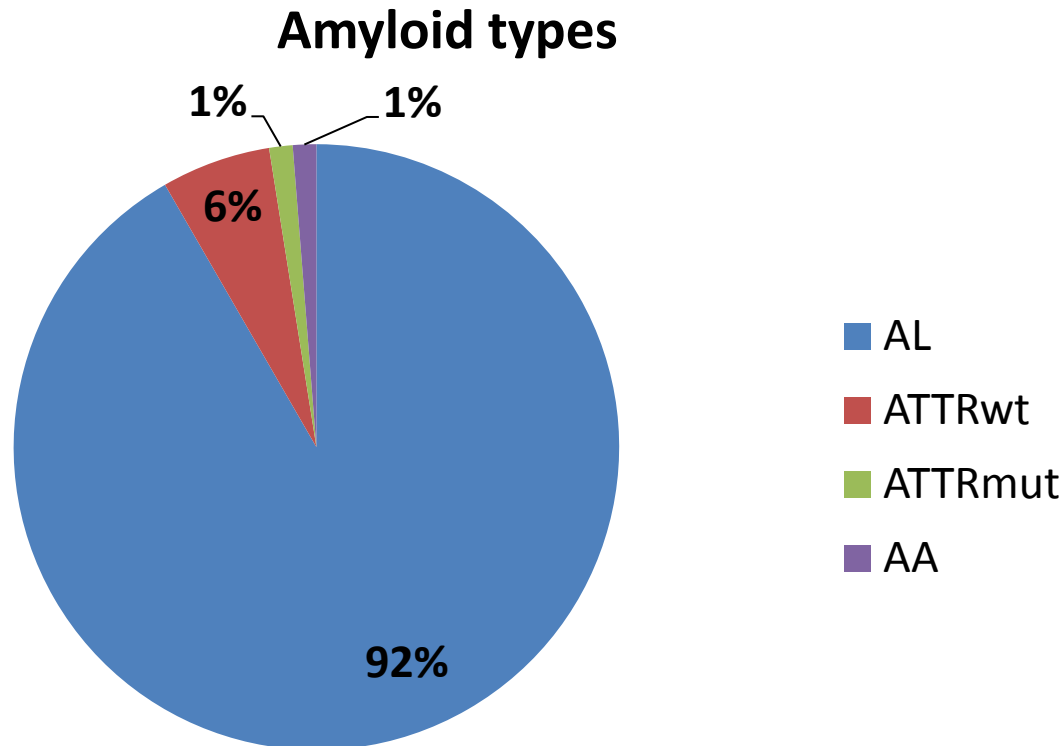


**10 fold increase** in the referral of patients with ATTRwt-related cardiomyopathy (from <10 (0.2%) cases during 1988–99 to >100 (6.4%) cases in 2009–12)

**Amyloid types affecting the heart**

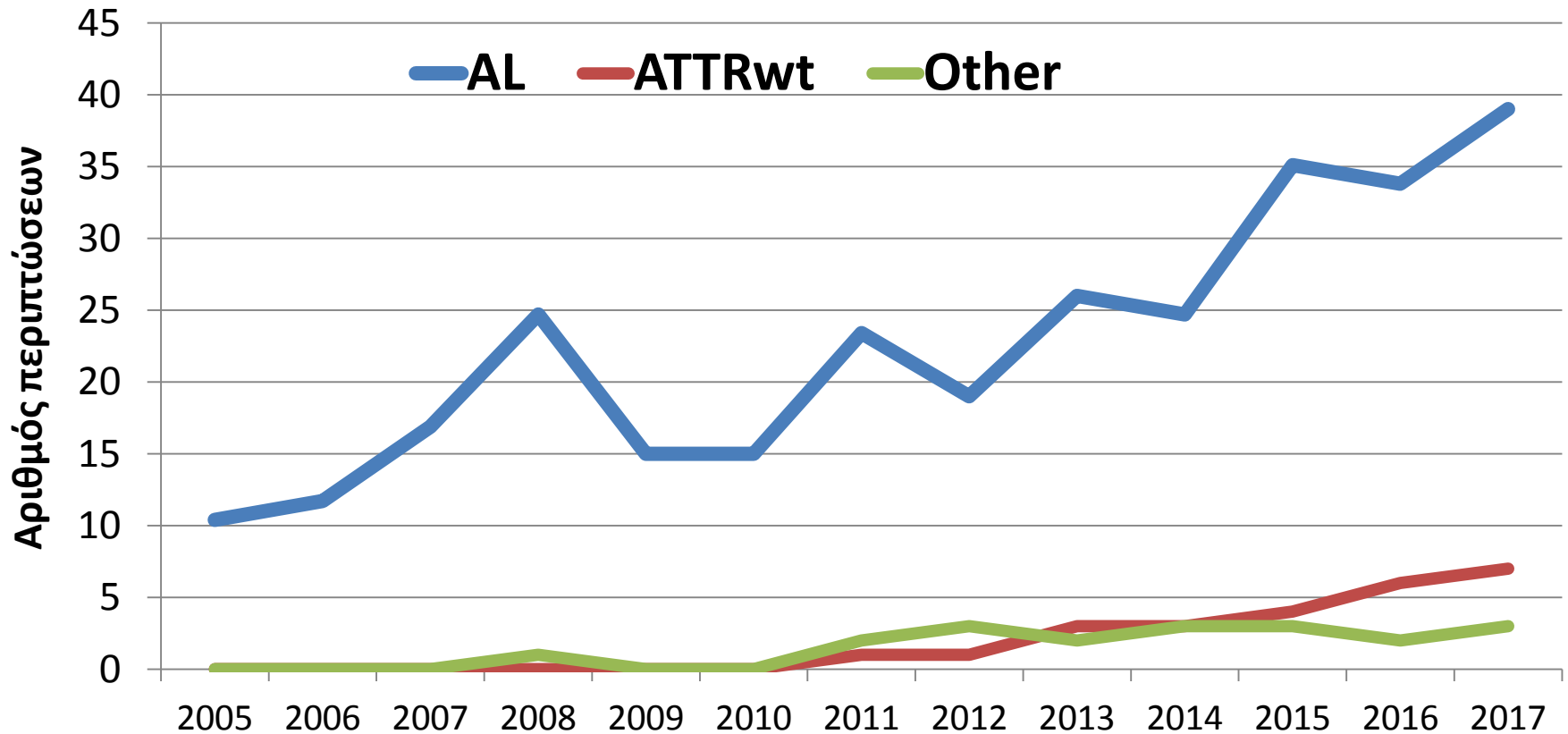


# Θεραπευτική Κλινική : Συχνότητα των διαφόρων μορφών αμυλοείδωσης





# Νέες περιπτώσεις αμυλοείδωσης / έτος στην Θεραπευτική Κλινική



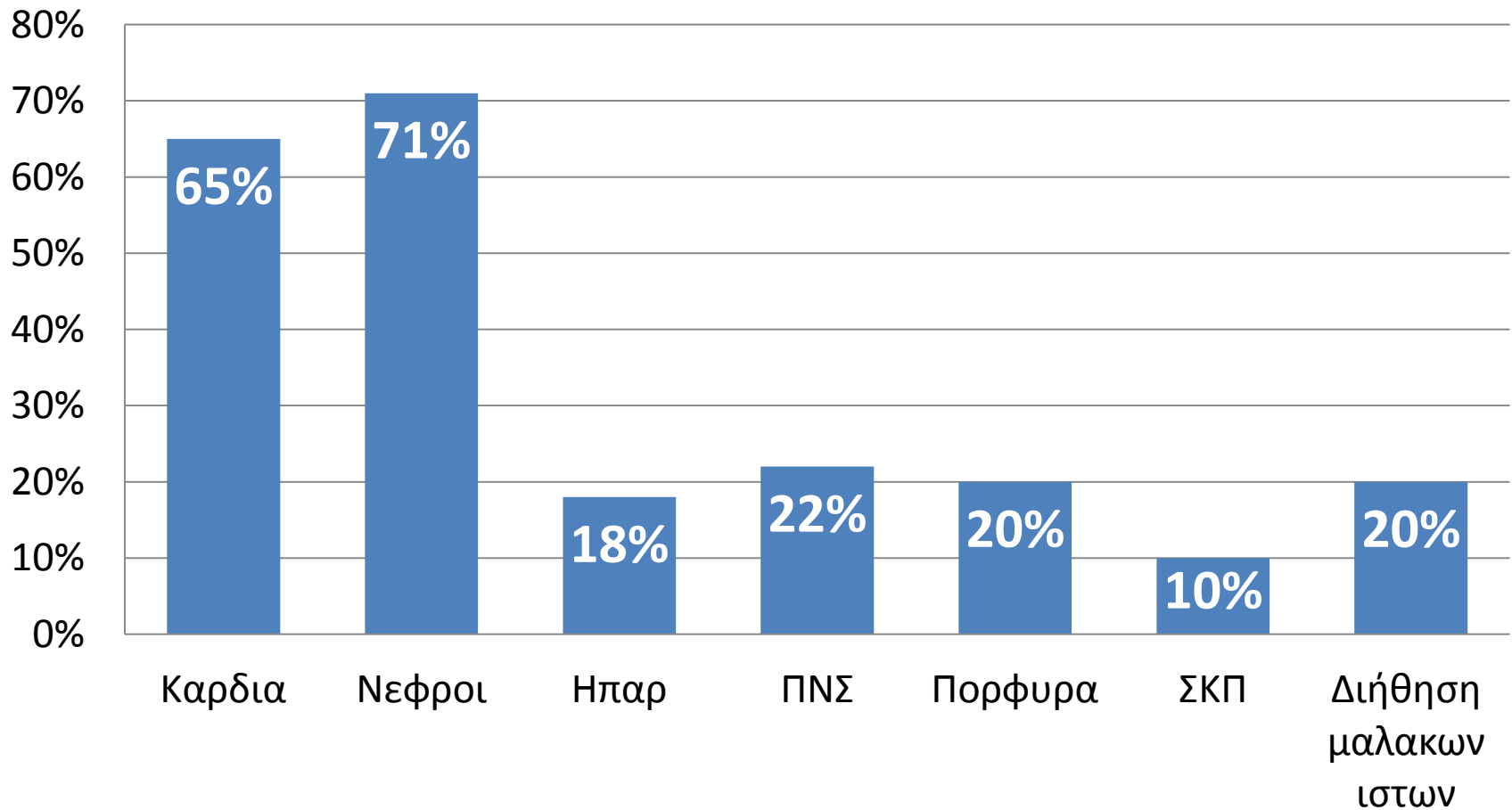
# Αμυλοείδωση: Κλινικά Σύνδρομα

---

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Υπόταση / ανάγκη ελάττωσης αντι-υπερτασικών φαρμάκων
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Περιφερική νευροπάθεια
- Μακρογλωσσία
- Πορφύρα
- Ανεξήγητη αιμορραγική διάθεση / έλλειψη παράγοντα Χ



# AL Αμυλοείδωση: Κλινική εμφάνιση



**Θεραπευτική Κλινική N=267**



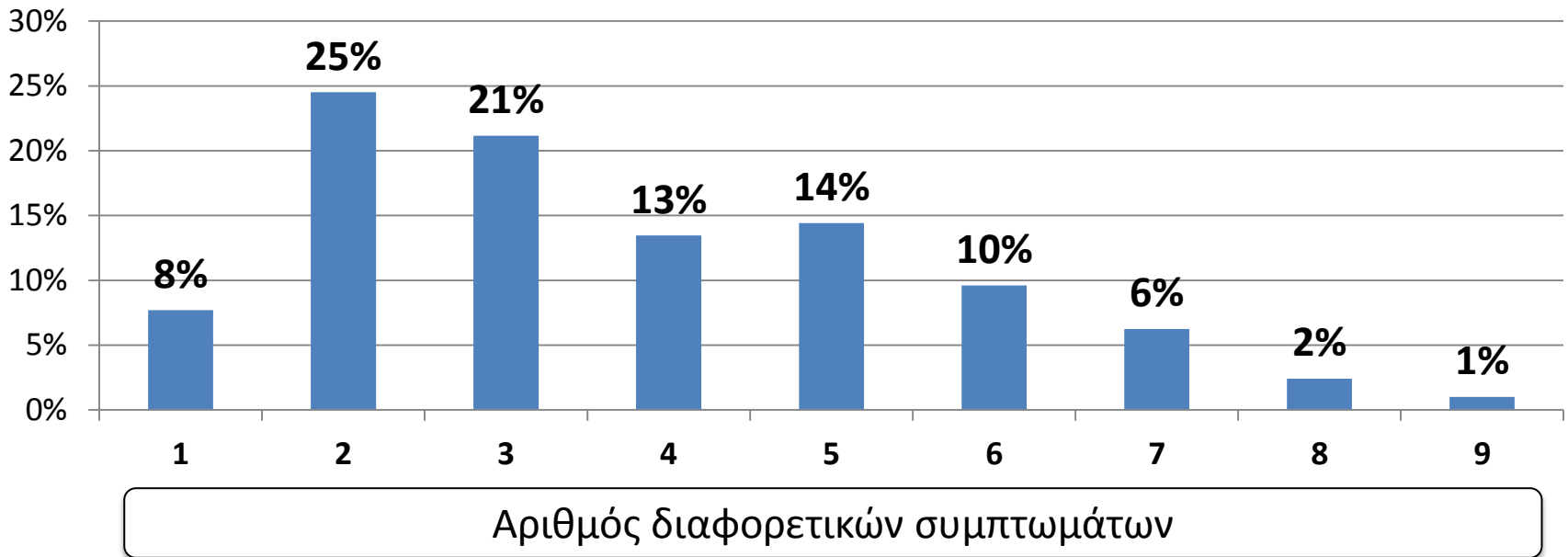
# «Υποπτα» κλινικά σημεία σε άρρωστο με υποψία αμυλοείδωσης καρδιάς

---

- Πορφύρα
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Νευροπάθεια – σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
- Διαρροϊκό σύνδρομο
- Ηπατομεγαλία
- Μακρογλωσσία
- Διόγκωση αρθρώσεων (π.χ ώμου)



# Αμυλοείδωση: Κλινικά σημεία και Σύνδρομο



Συμπτώματα: Απώλεια βάρους, Δύσπνοια στην Προσπάθεια, Ορθοστατική υπόταση, Επώδυνη Περιφερική νευροπάθεια, Διάρροια, Οιδήματα κάτω άκρων, Πορφύρα, Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα

>90% των αρρώστων με AL εμφάνιζαν συμπτώματα από τουλάχιστον 2 διαφορετικά συστήματα

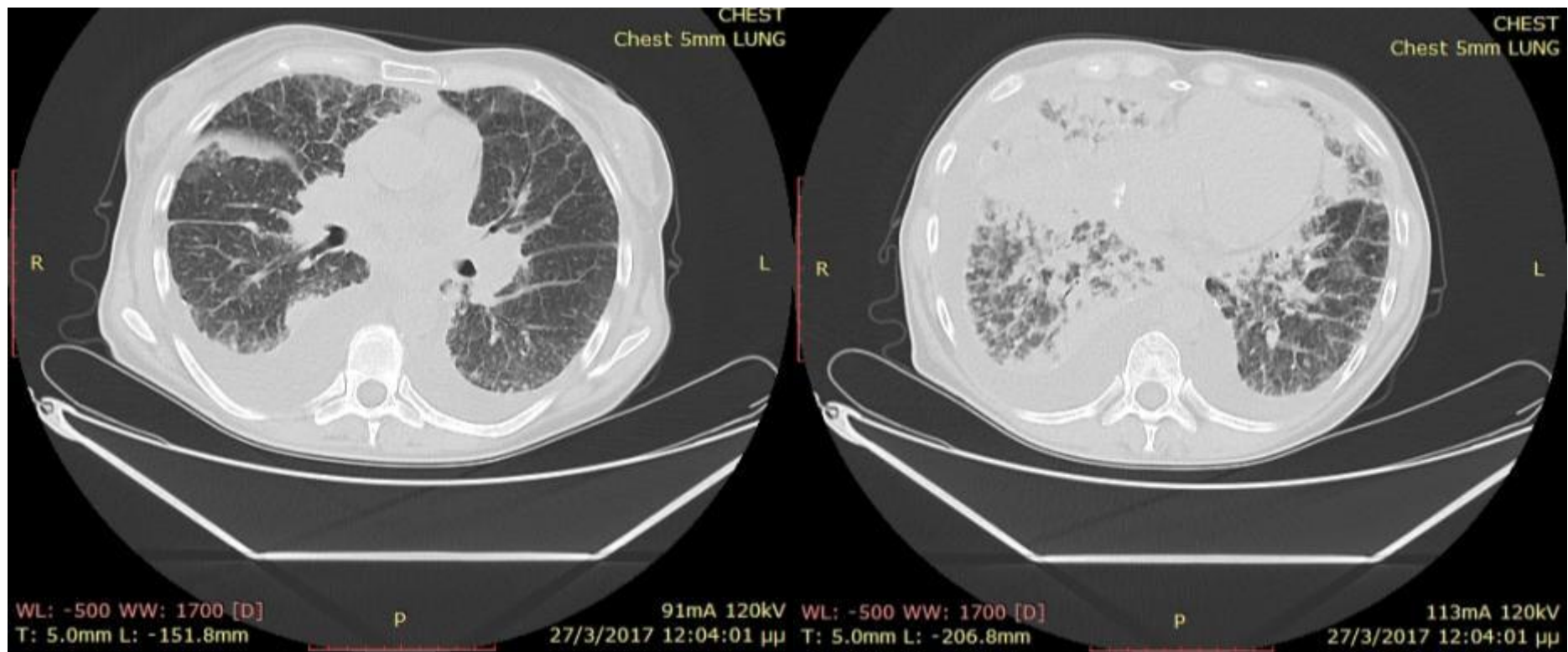


# Χαρακτηριστικά κλινικά σημεία

---

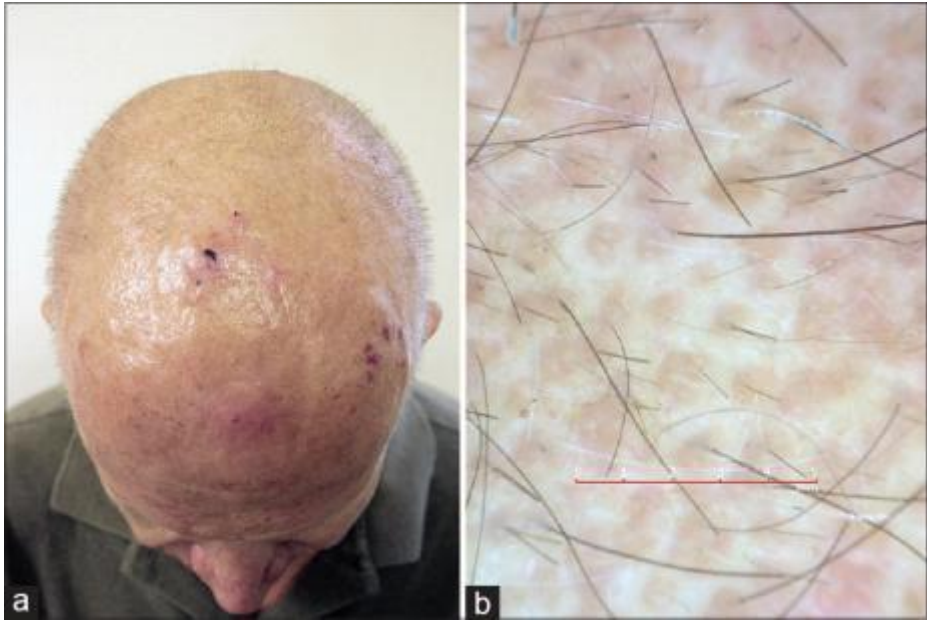


# Αμυλοείδωση πνεύμονα



# Ασυνήθη κλινικά σημεία

---





# Ρήξη τένοντα δικεφάλου και TTR αμυλοείδωση



Table. Frequency of Ruptured Distal Biceps Tendon Among Patients in the Biopsy-Proven ATTRwt vs Heart Failure (Control) Groups

Ruptured Distal Biceps Tendon Status	ATTRwt Group, No. of Events (n = 111)	Heart Failure Group, No. of Events (n = 40)
Present	37	1
Absent	74	39

Falk RH et al JAMA 2017

# Διάγνωση

---

- Η υποψία αμυλοείδωσης αποτελεί το βασικότερο βήμα για την διάγνωση
- Τα ευρήματα σε Echo & ΗΚΓ αυξάνουν τον δείκτη υποψίας
- Η κλινική εικόνα συνήθως δεν βοηθά στην διάγνωση, αλλά μπορεί να συνηγορεί
- Για την διάγνωση απαιτείται ιστολογική τεκμηρίωση\*





# Διάγνωση της Αμυλοείδωσης: πολλοί τύποι αμυλοειδούς προσβάλλουν την καρδιά

Amyloid type	Organ involvement					
	Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	Soft tiss.
AL amyloidosis	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	++	±	-	++	+	(+)
Hereditary AApoAI amyloidosis	++	+	++	-	-	-
AA (reactive) amyloidosis	±	++	+	-	+	-
Senile systemic amyl. (wtTTR) median age 78	++	-	-	-	-	-

- 7.4% των ασθενών με κληρονομούμενες μορφές αμυλοείδωσης (π.χ. TTR) έχουν μονοκλωνική γαμμαπάθεια

5%-31% των ασθενών με «γεροντική»(senile) αμυλοείδωση καρδιάς έχουν μονοκλωνική γαμμαπάθεια



# Εcho και αμυλοείδωση

---

1. Δεν έχουν όλοι οι άρρωστοι με καρδιακή AL αμυλοείδωση αυξημένο πάχος τοιχωμάτων
1. Στην ATTRwt (senile) το πάχος είναι σχεδόν πάντα πολύ αυξημένο



# ΗΚΓ & αμυλοείδωση

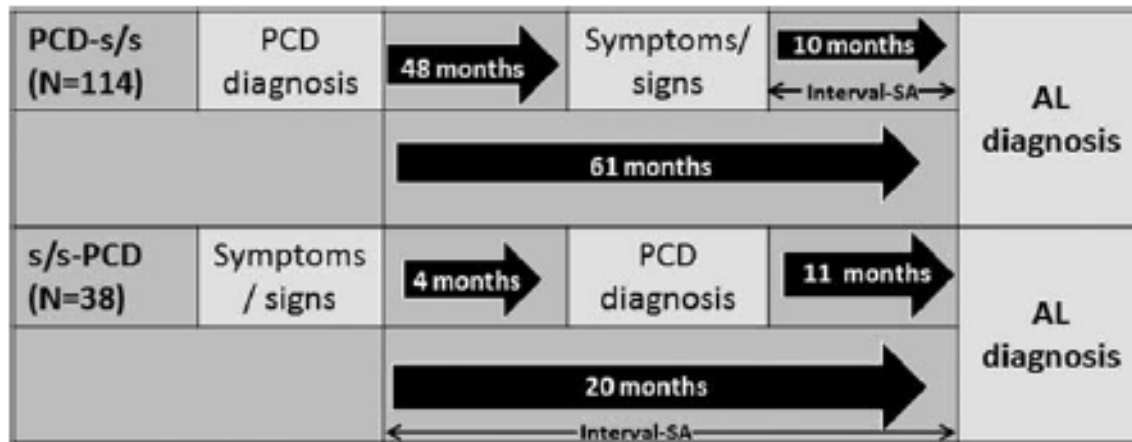
	AL (N=127)	TTR-wt (N=177)	TTR-mut (N=82)
Low voltage	45%	10%	4%
Pseudo-infract	47%	24%	14%
AF	10%	34%	10%
LVH	16%	3%	10%

Am J Cardiol 2005;95:535–537



# Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias

Taxiarchis V. Kourelis, Shaji K. Kumar, Ronald S. Go, Prashant Kapoor, Robert A. Kyle, Francis K. Buadi, Morie A. Gertz, Martha Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Nelson Leung, David Dingli, John A. Lust, Yi Lin, Stephen R. Zeldenrust, S. Vincent Rajkumar, and Angela Dispenzieri\*



PCD: plasma cell dyscrasia, AL: immunoglobulin light chain amyloidosis.  
Interval SA : interval between symptoms/abnormal laboratory values and amyloid

**Figure 1.** Median intervals between various diagnoses.

“In patients with “asymptomatic” PCD, symptoms and signs of AL amyloidosis should be solicited, since timely diagnosis is important in AL amyloidosis.”

Kourelis T et al Am J Hematol 2014



# Ποιος είναι ο πληθυσμός με υψηλό κίνδυνο να εμφανίσει AL αμυλοείδωση ;

---

- 5% του πληθυσμού >70 έτη έχει MGUS
- «Ασθενείς» με γνωστή MGUS: 8.4 (4 – 16) φορές το κίνδυνο του «γενικού πληθυσμού» (δηλ. που δεν έχει γνωστή MGUS)<sup>1</sup>
- Άρρωστοι με ΠΜ μπορεί να αναπτύξουν συμπτωματική αμυλοείδωση κατά την πορεία της νόσου
- Η διάμεση ηλικία των αρρώστων με AL είναι ~63-66 έτη (παρόμοια με του ΠΜ)
- «Ασθενείς» με γνωστή MGUS θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξέλιξη σε συμπτωματική AL

<sup>1</sup>Kyle R et al N Engl J Med 2003





# Ποιοι άρρωστοι έχουν υψηλότερη πιθανότητα να έχουν αναπτύξει TTR αμυλοείδωση ;

---

- Άνδρες
- Αναφερόμενο ιστορικό συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα ή νευροπάθειας
- Μαύρη φυλή (;)

<sup>1</sup>Kyle R et al N Engl J Med 2003



# Διαγνωστική προσέγγιση σε άρρωστο με υποψία αμυλοείδωσης

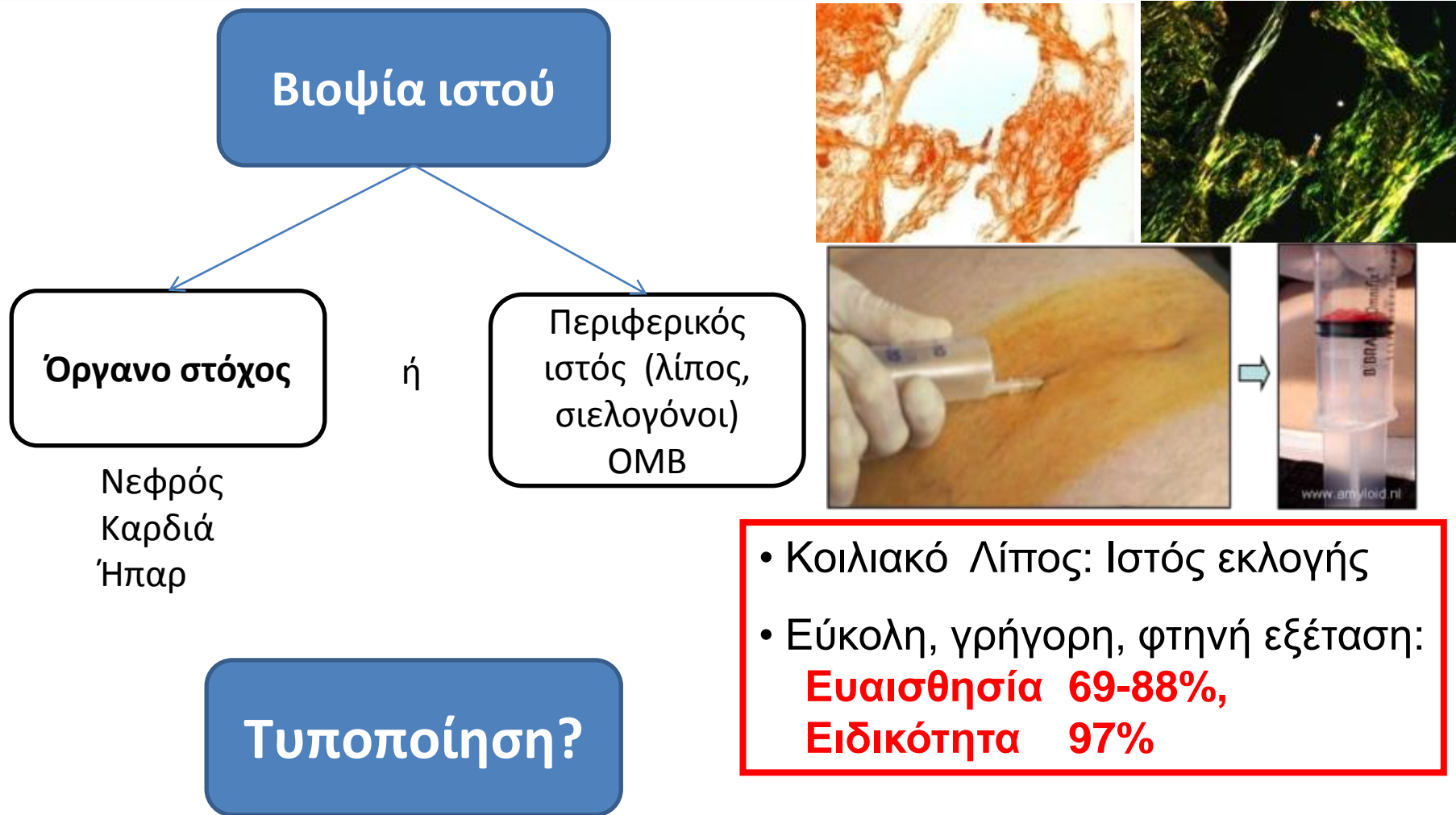
---

- Ιστολογική τεκμηρίωση → Βιοψία
  - Χρώση Congo Red (+)
- Τυποποίηση
  - Παρουσία παραπρωτεϊναιμίας
  - Γενετικός έλεγχος
  - Πρωτεωμική ανάλυση
  - Απεικονιστικός έλεγχος



# Διάγνωση της Αμυλοείδωσης

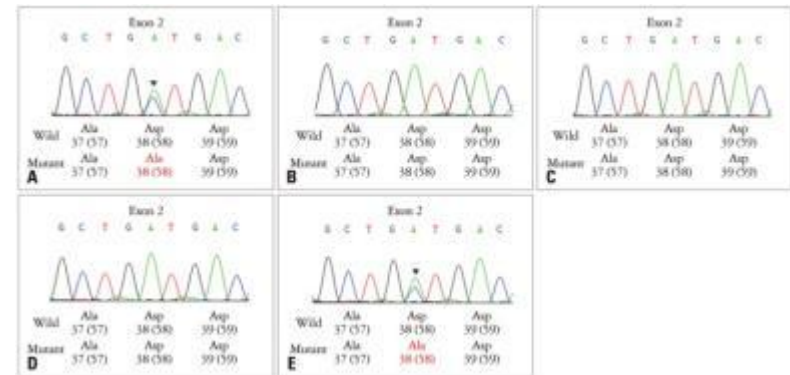
## 1. Ιστολογική επιβεβαίωση της παρουσίας αμυλοειδούς



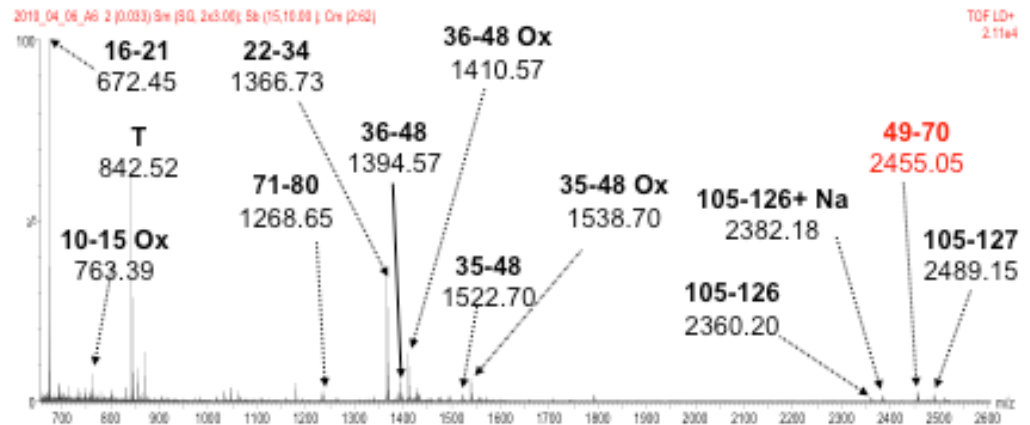
# 2. Τυποποίηση του αμυλοειδούς

1. Ανοσοϊστοχημεία

2. Γενετικός έλεγχος



3. Πρωτεωμική ανάλυση (LC-MS/MS)



# Ποιος είναι ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε υποψία αμυλοείδωσης;

---

1. Υπάρχει υποψία αμυλοείδωσης;
  - ΗΚΓ/Echo
  - MRI καρδιάς (T1 mapping?)
2. Υπάρχει παραπρωτεϊναιμία;
  - Ηλεκτροφόρηση/ανοσοκαθήλωση λευκωμάτων ορού και ούρων
  - Free Light chains
3. Ιστολογική επιβεβαίωση;
  - Βιοψία περιφερικού ιστού (π.χ. λίπος, σιελογόνοι)
  - Βιοψία οργάνου-στόχου (καρδιά?)
4. Σπινθηρογραφική απεικόνιση με  $Tc^{99m}$ -ΡΥΡ ;



# Γιατί έχει σημασία η σωστή διάγνωση και τυποποίηση της αμυλοείδωσης;

---

- Είναι AL αμυλοείδωση ; → «χημειοθεραπεία»
- Είναι TTR αμυλοείδωση; → ΌΧΙ  
χημειοθεραπεία, μόνο υποστηρικτική αγωγή



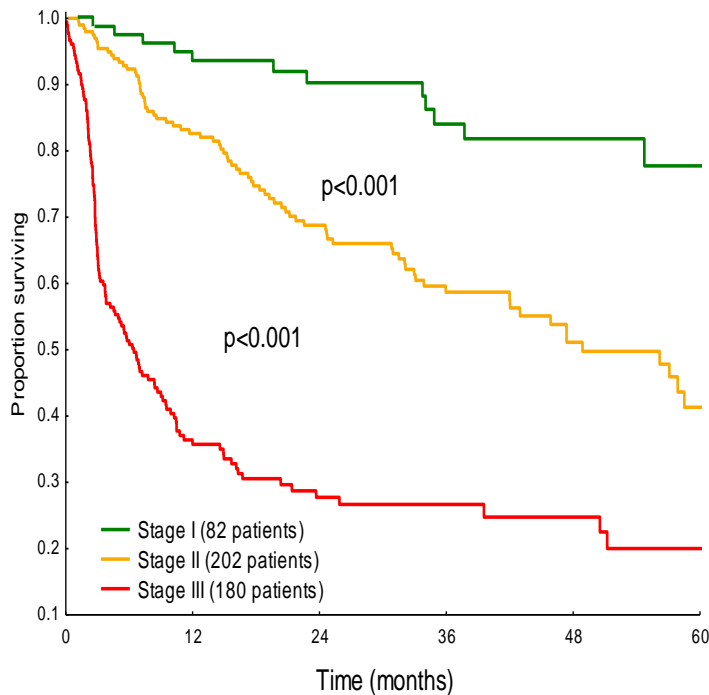
# Διαστρωμάτωση κινδύνου σε αρρώστους με AL αμυλοείδωση : ένα αιματολογικό νόσημα που εκτιμάται με μυοκαρδιακούς δείκτες

## Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis

Angela Dispenzieri, Marie A. Gertz, Robert A. Kyle, Martha Q. Lacy, Mary F. Barritt, Terry M. Therneau, Philip R. Greipp, Thomas E. Witzig, John A. Lust, S. Vincent Rajkumar, Rafael Fonseca, Steven R. Zeldenzon, Christopher G.A. McGregor, and Allan S. Jaffe

### Standard staging system

NT-proBNP >332 ng/L, cTnI >0.1 ng/mL

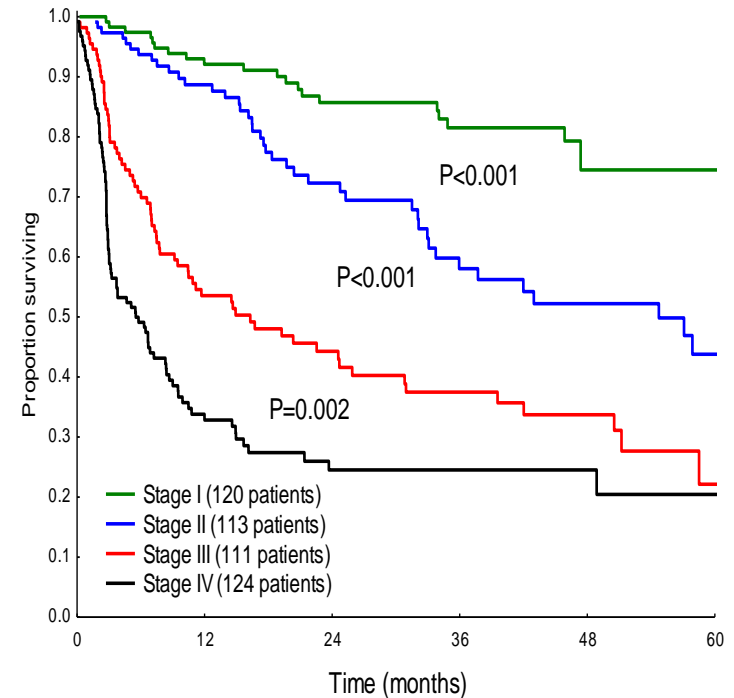


## Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements

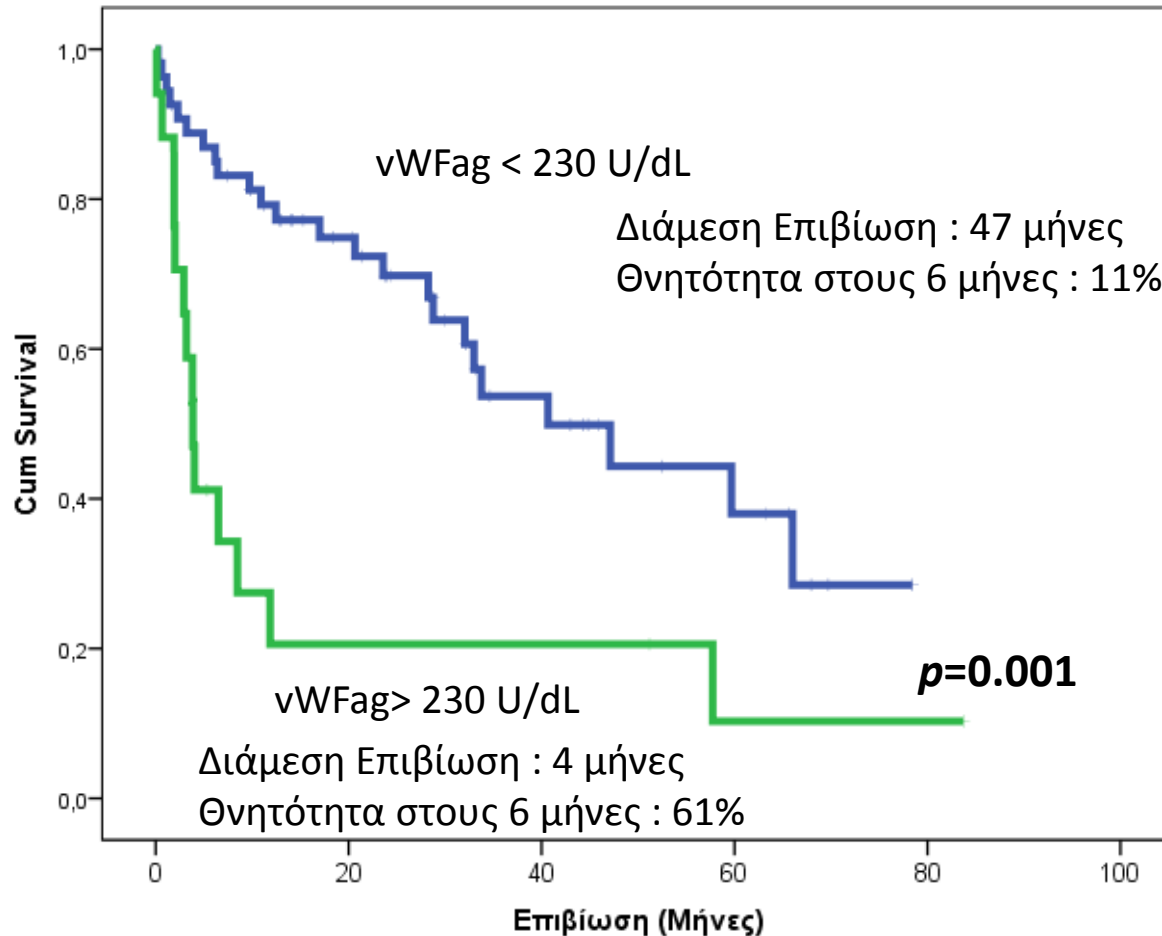
Shaji Kumar, Angela Dispenzieri, Martha Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Colin Cobly, Kristina Lauwatus, Steve R. Zeldenzon, Nelson Leung, David Dingli, Philip R. Greipp, John A. Lust, Stephen J. Russell, Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar, and Marie A. Gertz

### Revised staging system

NT-proBNP >1800 ng/L, cTnI >0.07 ng/L, dFLC >180 mg/L



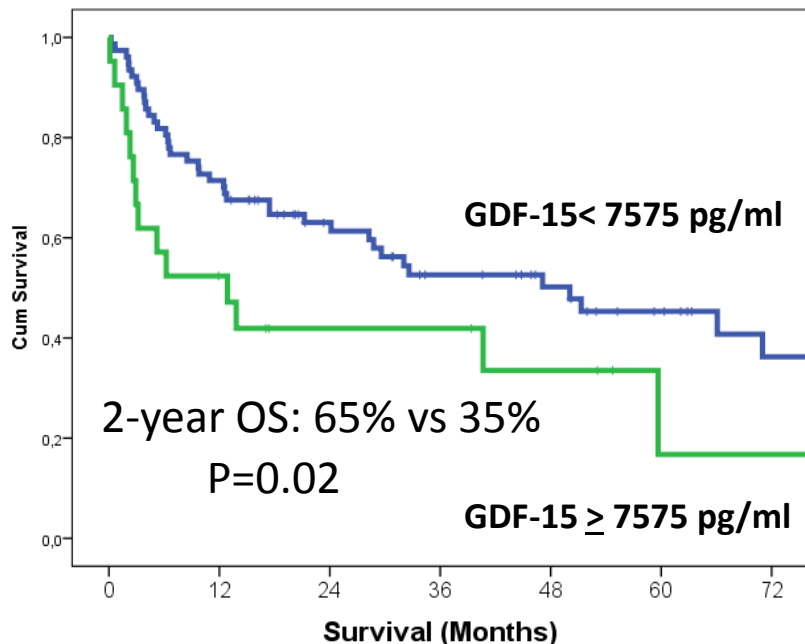
# Νέοι προγνωστικοί παράγοντες: αυξημένα επίπεδα του von Willebrand (vWF) και ολική επιβίωση





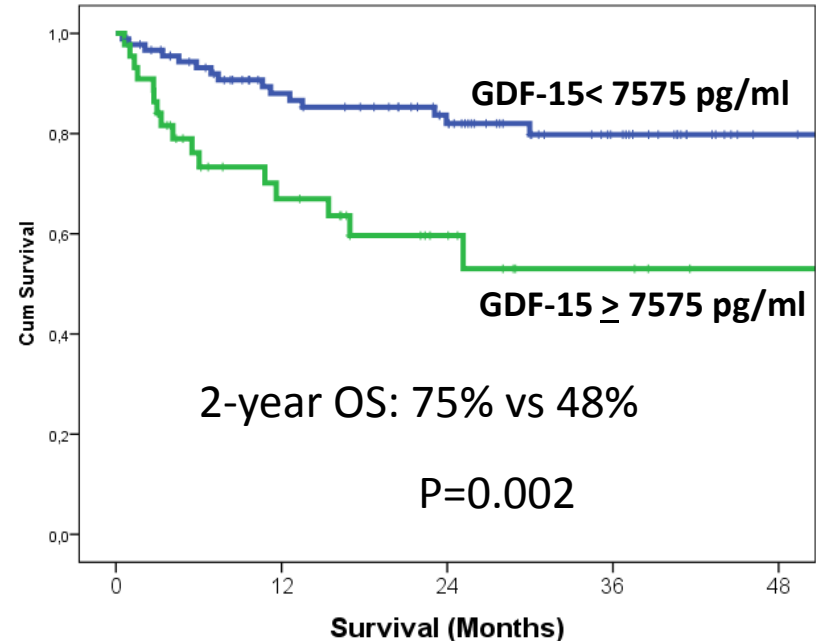
# Νέοι προγνωστικοί παράγοντες: Ολική επιβίωση αναλόγως των επίπεδων GDF15

## Athens Cohort



Median follow up: 48 months

## Pavia Cohort

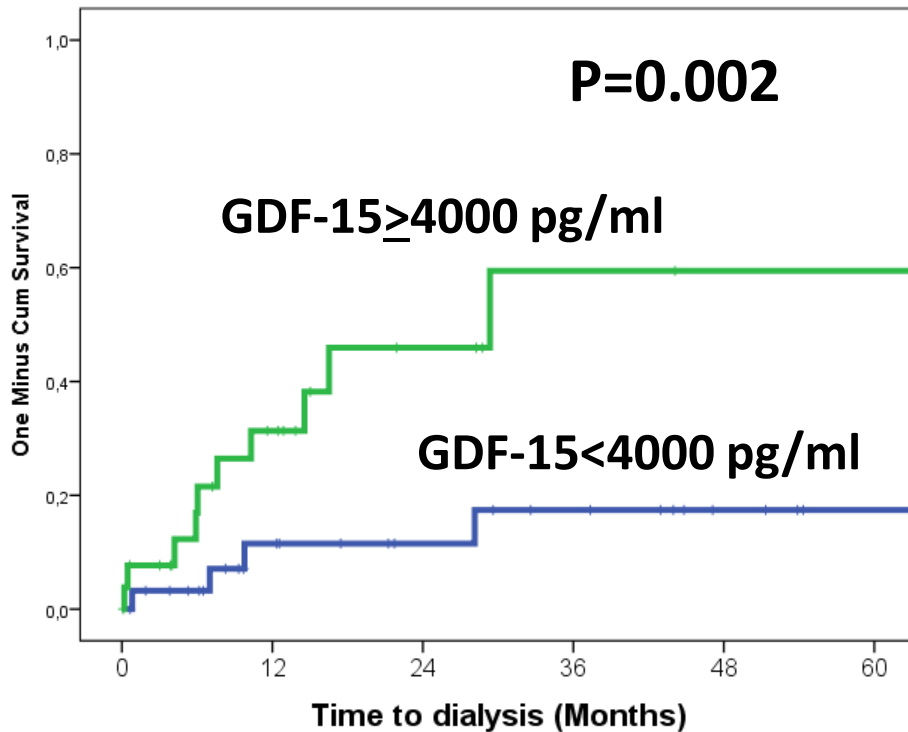


Median follow up: 24 months



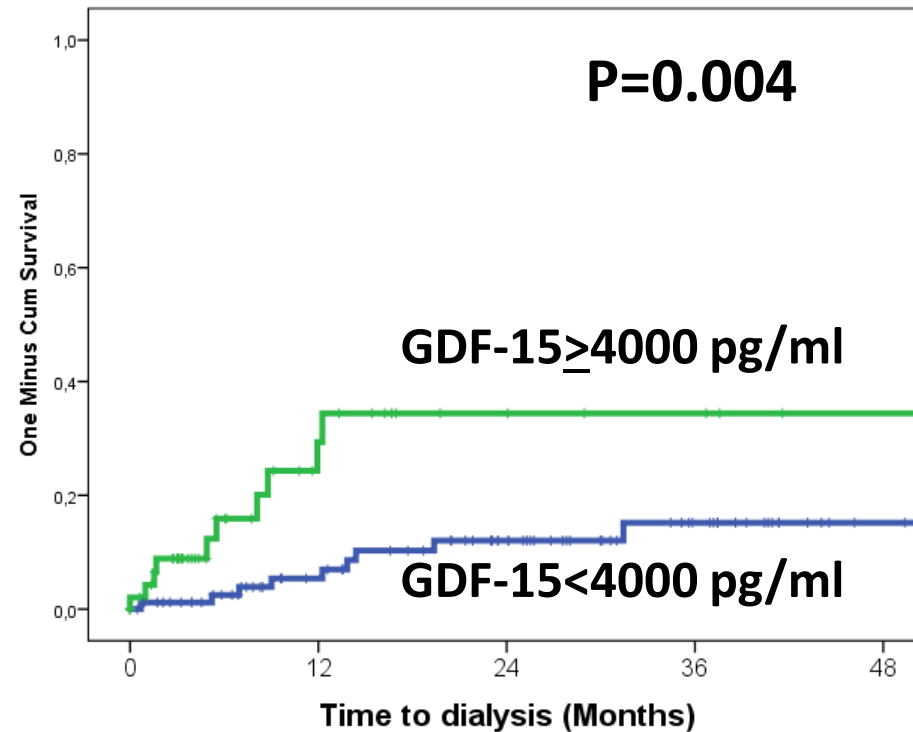
# Νέοι προγνωστικοί παράγοντες: Εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε τελικό στάδιο (αιμοκάθαρση) αναλόγως των επιπέδων του GDF-15

## Athens Cohort



2-year dialysis rate: 47% vs 7%

## Pavia Cohort



2-year dialysis rate: 37% vs 10%



# Συμπεράσματα και Προβληματισμοί

---

- Η ποικιλομορφία στην κλινική εικόνα και ο άτυπος τρόπος εισβολής θέτει δυσκολίες στην ένταξη της αμυλοείδωσης στην διαφορική διάγνωση
- Η υποψία για την παρουσία της νόσου είναι το σημαντικότερο βήμα για την διάγνωση
- Δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες αλλά υπάρχουν νέες τεχνικές για την διάγνωση
- Η έγκαιρη διάγνωση είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας





Ευχαριστώ

