

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ

Τι είναι η αμυλοείδωση;

Η αμυλοείδωση είναι αποτέλεσμα της εναπόθεσης αδιάλυτων εξωκυττάρων ινιδίων, του αμυλοειδούς. Τα ινίδια αυτά σχηματίζονται από τμήματα πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στον οργανισμό.

Πολλές και διαφορετικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίσουν ινίδια αμυλοειδούς. Ορισμένες από αυτές τις πρωτεΐνες, όπως είναι οι μονοκλωνικές ελαφρές αλυσίδες προέρχονται από ένα πλάσματοκυτταρικό κλώνο, δηλαδή από κακοήγη πλάσματοκύτταρα που βρίσκονται συνήθως στον μυελό των οστών. Σε άλλες περιπτώσεις η πρωτεΐνη που σχηματίζει το αμυλοειδές μπορεί να παράγεται φυσιολογικά από όργανα όπως το συκώτι και να εκτελεί συγκεκριμένες φυσιολογικές λειτουργίες. Όμως μια κληρονομούμενη μετάλλαξη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα η πρωτεΐνη αυτή να αποκτήσει την ιδιότητα να σχηματίζει αμυλοειδές. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, απόλυτα φυσιολογικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς κάτω από ορισμένες ειδικές συνθήκες.

Τα ινίδια του αμυλοειδούς εναποτίθενται σε διάφορα όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, το συκώτι, τα περιφερικά νεύρα, το έντερο, το δέρμα και προκαλούν δυσλειτουργία αυτών των οργάνων.

Αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των νεφρών είναι η απώλεια μεγάλης ποσότητας λευκώματος στα ούρα (λευκωματουρία, νεφρωσικό σύνδρομο), που εκδηλώνεται με οιδήματα (πρήξιμο) στα πόδια και γύρω από τα μάτια και σε αρκετές περιπτώσεις νεφρική ανεπάρκεια.

Αποτέλεσμα της εναπόθεσης του αμυλοειδούς στην καρδιά είναι η πάχυνση και «σκλήρυνση» των τοιχωμάτων της καρδιάς και η καρδιακή δυσλειτουργία με συμπτώματα όπως εύκολη δύσπνοια/λαχάνιασμα, οίδημα (πρήξιμα) στα πόδια, χαμηλή πίεση, ζάλη, ορθοστατική υπόταση, αρρυθμίες κ.α.

Η εναπόθεση του αμυλοειδούς στο συκώτι οδηγεί σε διόγκωση του οργάνου, αίσθημα βάρους στο στομάχι, αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων και σε πολύ προχωρημένα στάδια σε ηπατική ανεπάρκεια.

Τα περιφερικά νεύρα μπορεί να προσβληθούν από το αμυλοειδές με αποτέλεσμα μούδιασμα και καψίματα στα πόδια ή και στα χέρια. Ορισμένα νεύρα που ελέγχουν λειτουργίες όπως την αρτηριακή πίεση, την κινητικότητα του στομάχου, την ούρηση, την στύση, μπορεί να προσβληθούν με αποτέλεσμα ορθοστατική υπόταση (ζάλη ή και λιποθυμία κατά την όρθια θέση, ιδίως αν αυτό γίνεται απότομα), διαταραχές από το έντερο και το στομάχι, στυτική δυσλειτουργία, εφιδρώσεις ή ανιδρωσία, ξηροστομία, κ.α.

Η εναπόθεση αμυλοειδούς σε άλλα όργανα μπορεί να προκαλέσει ποικίλα άλλα σημεία και συμπτώματα όπως μακρογλωσσία (από εναπόθεση αμυλοειδούς στην γλώσσα), αλλαγές στην χροιά της φωνής, εκχυμώσεις (μελανιές) γύρω από τα μάτια, διόγκωση των αρθρώσεων, δυσκολία στην μάσηση σκληρών τροφών (π.χ. κρέας).

Πως γίνεται η διάγνωση της αμυλοείδωσης;

Η διάγνωση της αμυλοείδωσης απαιτεί ισχυρή υποψία για την παρουσία της νόσου και δεν είναι πάντα εύκολη.

Η διάγνωση της αμυλοείδωσης απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση, δηλαδή βιοψία που να αποδεικνύει την παρουσία αμυλοειδούς με ειδικές τεχνικές.

Οι βιοψίες μπορεί να ληφθούν από το υποδόριο λίπος, σιελογόνους αδένες, τον μυελό των οστών, το ορθό αλλά και από προσβεβλημένα όργανα όπως είναι ο νεφρός, το συκώτι, το έντερο, ακόμα και η καρδιά. Η θέση από την οποία θα ληφθούν οι βιοψίες εξαρτάται από την συμπτωματολογία και την πιθανολογούμενη προσβολή, την ευκολία πρόσβασης αλλά και πιθανούς κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν. Είναι αρκετά συχνό να χρειάζεται η λήψη πολλαπλών βιοψιών και από διαφορετικά όργανα και σημεία για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της αμυλοείδωσης.

Από την στιγμή που θα τεθεί η ιστολογικά διάγνωση της αμυλοείδωσης μένει να διευκρινιστεί ο τύπος του αμυλοειδούς. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αποσαφηνιστεί ο τύπος της αμυλοείδωσης καθώς αυτό θα καθορίσει και την ενδεδειγμένη θεραπεία.

Ο πιο συχνός τύπος αμυλοείδωσης είναι η πρωτοπαθής αμυλοείδωση από ελαφρές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών (AL Αμυλοείδωση). Στην περίπτωση αυτή το αμυλοειδές σχηματίζεται από ελαφρές αλυσίδες, που είναι κομμάτια των ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) που παράγονται από κάποια πλασματοκύτταρα που συνήθως βρίσκονται στον μυελό των οστών. Η διάγνωση της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης απαιτεί τόσο την τεκμηρίωση της παρουσίας αμυλοειδούς αλλά και την τεκμηρίωση της παρουσίας μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης, είτε στο αίμα είτε στα ούρα, ή την τεκμηρίωση της φύσης του αμυλοειδούς με άλλες ειδικές τεχνικές.

Άλλες μορφές αμυλοείδωσης είναι δευτεροπαθείς (αντιδραστικές) σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (όταν δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά για πολλά έτη), η χρόνια οστεομυελίτιδα, φυματίωση και άλλα σπανιότερα νοσήματα όπως ο Οικογενής Μεσογειακός πυρετός.

Ορισμένες μορφές αμυλοείδωσης οφείλονται σε μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων με αποτέλεσμα την παραγωγή κάποιας πρωτεΐνης, που ανευρίσκεται φυσιολογικά στον οργανισμό, αλλά με μια μικρή αλλαγή στην δομή της (συνήθως ένα και μόνο αμινοξύ) που την κάνει να είναι λειτουργική μεν αλλά να έχει την τάση να σχηματίζει αμυλοειδές. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι η τρανσθυρετίνη (TTR), η απολιποπρωτεΐνη A-I και A-II, η γκεσολίνη, η συστατίνη-C, το ινωδογόνο Aα, η λυσοζύμη και άλλες. Η αμυλοείδωση αυτού του τύπου είναι σπάνια (εκτός ίσως από την σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη).

Μια μορφή αμυλοείδωσης, που διαγιγνώσκεται όλο και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια, είναι η αμυλοείδωση από τη μη μεταλλαγμένη («άγριου τύπου» τρανσθυρετίνη). Αυτή η μορφή αμυλοείδωσης προσβάλλει πάντα την καρδιά αλλά συχνά και τα νεύρα, τις αρθρώσεις και το γαστρεντερικό σύστημα. Εμφανίζεται πιο συχνά σε άντρες (80-90%) και σε ηλικίες μετά τα 70 έτη.

Σημαντική βοήθεια για την ορθή και αναίμακτη διάγνωση της προσβολής της καρδιάς από αμυλοείδωση ATTR προσφέρει η χρήση σπινθηρογραφήματος με οστεόφιλους ιχνηθέτες. Σε

ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη, το ραδιοφάρμακο καθλώνεται στην καρδιά και αποτελεί εξαιρετικό διαγνωστικό εργαλείο με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Όμως η εξέταση αυτή μπορεί να θέσει τη διάγνωση μόνο εφόσον δεν υπάρχει μονοκλωνική πρωτεΐνη, άρα απαιτείται ταυτόχρονα και ειδικός έλεγχος για την παρουσία μονοκλωνικής αιμοσφαιρίνης. Οι παραπάνω διαγνωστικές εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην ερμηνεία ευρημάτων και δυνατότητα παραιτέρω ελέγχων.

Δυστυχώς η τυποποίηση του τύπου του αμυλοειδούς δεν μπορεί να γίνει μόνο με βάση τα κλινικά δεδομένα και τις απεικονιστικές εξετάσεις αλλά χρειάζεται πολλές φορές και γενετικός έλεγχος ή και πιο περίπλοκες και εκλεπτυσμένες τεχνικές.

Ποια είναι η πρόγνωση;

Η πρόγνωση είναι διαφορετική για κάθε μορφή αμυλοείδωσης και γενικά είναι χειρότερη στην περίπτωση της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης από ελαφρές αλυσίδες (AL).

Στην πρωτοπαθή αμυλοείδωση από ελαφρές αλυσίδες (AL) η πρόγνωση καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την προσβολή και τον βαθμό δυσλειτουργίας της καρδιάς καθώς και από την ανταπόκριση στην θεραπεία.

Η βέλτιστη αντιμετώπιση των αρρώστων με αμυλοείδωση προϋποθέτει την έγκαιρη διάγνωση, την σωστή τυποποίηση του τύπου του αμυλοειδούς (δηλαδή τον αποκλεισμό άλλων μορφών αμυλοείδωσης), την αποτελεσματική θεραπεία, εντατικούς επανέλεγχους και προσεκτική υποστηρικτική αγωγή.

Τα τελευταία χρόνια νέα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί και οι θεραπευτικές δυνατότητες για κάθε περίπτωση αρρώστου με αμυλοείδωση έχουν διευρυνθεί. Οι συγκεντρώσεις στον ορό του αμινοτελικού άκρου του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) και των καρδιακών τροπονινών (τροπονίνη -Τ ή τροπονίνη-Ι) έχει σημαντική προγνωστική σημασία σε αρρώστους με πρωτοπαθή αμυλοείδωση. Ο ποσοτικός έλεγχος των κυκλοφορούντων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό (στην περίπτωση της αμυλοείδωσης AL) επιτρέπει μια γρήγορη και εύκολη εκτίμηση της αιματολογικής ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία.

Ποιες είναι οι θεραπείες για την πρωτοπαθή αμυλοείδωση από ελαφριές αλυσίδες (AL);

Η θεραπεία της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης από ελαφρές αλυσίδες στηρίζεται στην χορήγηση χημειοθεραπείας που σκοπό έχει να ελαττώσει / εξουδετερώσει την παραγωγή των αλυσίδων από τα παθολογικά πλασματοκύτταρα.

- Η χημειοθεραπεία που συνήθως χορηγείται μπορεί να περιλαμβάνει αλκυλιούντες παράγοντες όπως η μελφαλάνη ή η κυκλοφωσφαμίδη αλλά και νεώτερα φάρμακα όπως η βορτεζομίδη και η λεναλιδομίδη, η πομαλιδομίδη και η δαρατουσουμάβη. Σχεδόν πάντα χορηγείται και κορτιζόνη. Το είδος και η δοσολογία της θεραπείας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η ηλικία του ασθενούς, η κατάσταση της υγείας του, η δυσλειτουργία της καρδιάς ή των νεφρών κ.α. Άλλες θεραπείες που βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης και υπό διερεύνηση, μπορεί επίσης να είναι διαθέσιμες.
- Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:

Η μελφαλάνη σε υψηλές δόσεις η οποία ακολουθείται από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θεωρείται μια αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των αρρώστων με πρωτοπαθή αμυλοείδωση από ελαφρές αλυσίδες, αφορά όμως μόνο αυτούς τους αρρώστους που μπορούν να αντεπεξέλθουν της διαδικασίας, συνήθως λιγότερο από 15% των αρρώστων. Η επιλογή των αρρώστων που θα υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση είναι ιδιαίτερα αυστηρή καθώς συνοδεύεται από πολύ υψηλό κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία οργάνων (π.χ. καρδιάς, ήπατος νεφρών).

Η πρωτοπαθής αμυλοείδωση από ελαφρές αλυσίδες είναι σχετικά σπάνια νόσος και η αντιμετώπιση της είναι επίπονη και περίπλοκη. Οι διαθέσιμες θεραπείες έχουν βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου, όμως αυτή παραμένει πτωχή για πολλούς ασθενείς. Η συμμετοχή των ασθενών σε κλινικές μελέτες όταν αυτές είναι διαθέσιμες μπορεί να προσφέρει μια ευκαιρία για λήψη μιας νέας και ίσως πιο αποτελεσματικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να συζητήσουν με τους γιατρούς τους στο κέντρο μας αν υπάρχει κάποια κλινική μελέτη στην οποία θα μπορούσαν να ενταχθούν.

Ποιες είναι οι θεραπείες για την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR);

Σήμερα υπάρχουν θεραπείες για την αντιμετώπιση της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη, είτε αυτή οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου είτε είναι «άγριου τύπου».

Οι θεραπείες αυτές χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις θεραπείες που στοχεύουν στη σταθεροποίηση της τρανσθυρετίνης, ώστε να μην μπορεί αυτή να σχηματίσει αμυλοειδές και στις θεραπείες που στοχεύουν στην ελάττωση της παραγωγής της τρανσθυρετίνης από το συκώτι.

Στα φάρμακα της πρώτης κατηγορίας ανήκει η ταφαμίδη, η οποία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση ασθενών με κληρονομούμενη (οικογενή) νευροπαθητική αμυλοείδωση εδώ και λίγα χρόνια. Σε μεγαλύτερη δόση η ταφαμίδη έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια από τρανσθυρετίνη (δηλαδή προσβολή της καρδιάς από την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη).

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν φάρμακα όπως η ινοτερσένη (inotersen) και η πατισιράνη (patisiran). Τα φάρμακα αυτά ανήκουν σε μια ομάδα αναστατών της σύνθεσης της τρανσθυρετίνης μέσω αναστολής της μετάφρασης του αγγελιοφόρου RNA της πρωτεΐνης. Τα φάρμακα αυτά δρουν κυρίως στο συκώτι, που αποτελεί το κύριο όργανο παραγωγής της τρανσθυρετίνης, χορηγούνται είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια, υπό την παρακολούθηση εξειδικευμένων ιατρών. Και τα δύο φάρμακα έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση ασθενών με κληρονομούμενη (οικογενή) νευροπαθητική αμυλοείδωση.