

blemstillingen med samtidig forekommende alvorlig aortastenose og symptomgivende kardial amyloidose er imidlertid lite omtalt i litteraturen. Ved søk i PubMed på «amyloidosis» AND («aortic stenosis» OR «aortic valve stenosis») oppnås bare 35 treff (10.6.2009), hvorav flertallet av artiklene omhandler de to tilstandene som differensialdiagnoser ved hjertesvikt. Kun én artikkel handler om amyloidavleiring i hjerteklaffer (11). Der fremkommer det at pasienter med familiær amyloidose med polyneuropati har nedslag av amyloid også i hjerteklaffene. Imidlertid hadde kun to av 12 pasienter i dette obduksjonsmaterialet signifikant klaffestenose, hvorav én stenotisk aortaklaff var bikuspid. Begge de stenotiske klaffene hadde betydelig forkalkning, der kalknedslaget ikke samsvarte med fordelingen av amyloid i én og samme klaff. Det er således ingen beskrevet sammenheng mellom kardial amyloidose og aortastenose, men temaet er lite belyst.

Denne kasuistikken setter søkelys på en lite omtalt sykdomskombinasjon: aortastenose og amyloidose. Den understreker også viktigheten av grundig utredning og vurdering før beslutning om større hjertekirurgi tas. Stressekkokardiografi med dobutamin-

belastning var en avgjørende undersøkelse i den diagnostiske prosessen.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Kaspar Broch
kaspar.broch@rikshospitalet.no
Einar Gude
Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Helge Scott
Avdeling for patologi

Svend Aakhus
Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–68.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–4.
3. Ross J jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61–7.

4. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG et al. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 747–56.
5. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002; 106: 809–13.
6. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14: 179–83.
7. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805–13.
8. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618–23.
9. Ng B, Connors LH, Davidoff R et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425–9.
10. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188–96.
11. Eriksson A, Olofsson BO, Eriksson P. Heart valve involvement in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 563–7.

Manuskriptet ble mottatt 4.12. 2008 og godkjent 18.6. 2009. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

Kommentar

En diagnose som krever biopsi

Det har stor betydning for pasienter med amyloidose at diagnosen blir stilt. Mens man lenge betraktet amyloidavleiring som en irreversibel prosess med meget dårlig prognose, er det i senere år vist at dette er en dynamisk og påvirkelig utvikling og at avleiret amyloid kan gå tilbake. Behandling kan gi bedre overlevelse og høyere livskvalitet ved flere typer amyloidose (1). For å stille diagnosen kreves biopsi av affisert vev, og klinisk mistanke er dermed avgjørende. Alle kroppens organer kan rammes av ulike typer amyloidose, og diagnostikk av amyloidose er aktuelt innenfor de fleste medisinske spesialiteter. Amyloidose blir dessverre ofte oversett in vivo.

Broch og medarbeideres kasuistikk illustrerer hvordan grundig utredning, her ut fra mistanke om primær myokardsykdom, førte til at man tok biopsi, og også hvordan amyloiddiagnosen fikk konsekvenser for den videre behandling, i dette tilfellet i vurderingen av operativ risiko. I andre tilfeller vil diagnosen gi mulighet for aktiv behandling. Amyloid avleires ekstracellulært enten i ett organ/organsystem (ved lokaliserte amyloidoser) eller i flere organsystemer (ved systemiske amyloidoser). Systemisk amyloidose

bør være med i den differensialdiagnostiske tankegang ved uforklart multiorgansykdom og manifestasjoner som vekttap, slapphet, proteinuri, restriktiv kardiomyopati, hepatomegali, gastrointestinale eller pulmonale symptomer, hudaffeksjon og nevropati (2). Biopsi bør primært tas fra symptomgivende organ, men det er i mange tilfeller fornuftig å starte med mindre invasiv prøvetaking fra organer som hyppig er affisert av systemisk amyloidose, som hud eller tarmslimhinne (3).

Når amyloid er bekreftet i biopsi ved farging med kongorødt, er det avgjørende å gjøre typing av amyloidet, slik at man kan gi spesifikk behandling og unngå feilbehandling med potensielt svært toksiske legemidler. Mer enn 25 ulike kroppsegne proteiner kan i sin normale form eller i muterte varianter avleires som amyloid i mennesker, og ved typing, først og fremst immunhistokjemisk, skiller man mellom de ulike amyloidproteinene. Ved mistanke om systemisk amyloidose starter man typingen mot de hyppigst forekommende systemiske amyloidosene AA-amyloidose, AL-amyloidose og transtyretnamyloidose (ATTR). Mens tilgjengelige antistoffer mot AA-amyloid

har høy spesifisitet og sensitivitet, er sensitiviteten for AL-amyloidose ved immunhistokjemisk undersøkelse lav. I praksis blir ofte diagnosen AL-amyloidose stilt uten at AL-amyloid er sikkert bekreftet i biopsien, noe som særlig ved tilstedeværelse av en monoklonal komponent av ukjent betydning (MGUS) lett kan føre til feil diagnose. I et materiale fra Storbritannia fant man at nesten 10% av 350 pasienter som var diagnostisert med AL-amyloidose ved nærmere gjennomgang viste seg å ha andre systemiske, i hovedsak arvelige, amyloidoser (4). Systemisk amyloidose som ved immunhistokjemisk undersøkelse er negativ for AA-, AL- og TTR-amyloid bør utredes med spesialundersøkelser som innebærer testing for andre amyloidproteiner. Det er foreslått at slik amyloidtyping bør samordnes innenfor de nordiske land (3).

For TTR-amyloidose, i form av systemisk senil amyloidose hvor normalt transtyretn danner amyloidfibriller, eksisterer det per i dag ingen kausal behandling – det sentrale blir god støttende behandling. Ved arvelige systemiske amyloidoser, hvor ulike mutasjoner øker tilbøyeligheten til transtyretn eller andre proteiner til å danne amyloidfi-

briller, er levertransplantasjon aktuelt som «kirurgisk genterapi», da leveren er hovedkilde for de fleste av de sirkulerende amyloiddannende proteinene. Det er utført over 1 500 levertransplantasjoner for arvelige amyloidoser i verden (5). Slik behandling har gitt økt overlevelse, og sykdomsaktiviteten stopper hos de fleste.

Det er vist at over 80 ulike mutasjoner i *TTR*-genet er assosiert med amyloidavleiring i en rekke organer. Tilstanden er vanligvis samlet under betegnelsen «familiær amyloid polyneuropati», men også hjerte, nyrer, gastrointestinaltractus og øye kan være affisert. Arvegangen er autosomt dominant, vanligvis med symptomdebut i voksen alder. Så langt er kun enkelttilfeller av familiær *TTR*-amyloidose bekreftet her i landet, men arvelige amyloidoser er trolig underdiagnostisert også i Norge. Ved mistanke om arvelige amyloidoser bør medisinsk genetiker involveres, og samarbeid med internasjonal ekspertise på feltet er aktuelt.

Tale Norbye Wien

tnwien@gmail.com

Nyremedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

0407 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Wien TN. Behandling av amyloidose. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 1397–400.
2. Wien TN, Husby G. Amyloidose. I: Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, red. Medisinsk kompendium. 17. utg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009: 589–99.
3. Westermarck P. Systemiska amyloidoser – ny behandling gör tidig och exakt diagnos allt viktigare. Läkartidningen 2007; 104: 1517–21.
4. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002; 346: 1786–91.
5. The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. www.fapwtr.org/ram_fap.htm 2009 [11.9.2009].

Manuskriptet ble mottatt 15.9. 2009 og godkjent 17.9. 2009. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.