

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

**ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ**

ΣΤΑΥΡΟΣ ΣΑΒΒΑ

Λεμεσός 2023

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Σταύρος Σάββα

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

Δρ. Αικατερίνη Λαμπρινού

Λεμεσός 2023

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Σταύρος Σάββα , 2023 Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Πρόλογος

Η παρακάτω μελέτη αναφέρεται σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας μου. Η τεκμηριωμένη έρευνα είναι καθοριστικής σημασίας για την απόκτηση του πτυχίου μου, από το τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστήμιου Κύπρου. Το θέμα της πτυχιακής μου μελέτης αναφέρεται στην Έγκαιρη διάγνωση της Καρδιακής Αμυλοείδωσης και της συσχέτισής της με το Σύνδρομο του Καρπιαίου Σωλήνα.

Κατά τα τέσσερα χρόνια φοίτησης μου στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστήμιου Κύπρου μύηθηκα στην τέχνη της νοσηλευτικής. Η εκπαίδευση μου είχε ως βασικό στόχο την εκμάθηση της ανθρώπινης φυσιολογίας, την αναγνώριση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, καθώς και την αναγνώριση κάθε σωματικής ή πνευματικής ανάγκης του ασθενή. Η επικοινωνιακές δεξιότητες και η αναγνώριση των αναγκών καθορίζουν την ικανότητα του νοσηλευτή/τριας στην παροχή θεραπευτικής φροντίδας ψυχοσωματικά. Γνώση στα διάφορα πεδία της νοσηλευτικής επιστήμης όπως γεροντολογική , παθολογική , φαρμακολογία, ψυχική υγεία, εντατικολογία ήταν πηγή έμπνευσης για το θέμα της πτυχιακής εργασίας.

Η καρδιακή αμυλοείδωση είναι ένα συστηματικό πρόβλημα στην υγεία των ασθενών. Όπως και η καρδιακή ανεπάρκεια , και η καρδιακή αμυλοείδωση προκαλούν σημαντικά προβλήματα στην υγεία των ασθενών. Αλλαγή στην καθημερινότητα λόγω των ανεκπλήρωτων υποχρεώσεων, οι αυξημένες εισαγωγές κατά την έξαρση των συμπτωμάτων, καθώς και οι σωματικές επιπλοκές επηρεάζουν την ψυχική υγεία των ασθενών. Στη σύγχρονη εποχή τα καρδιαγγειακά προβλήματα είναι στην κορυφή της λίστας κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και χρήζουν άμεσης θεραπείας και εκπαίδευσης των ασθενών. Το ενδιαφέρον μου για την Καρδιολογική Νοσηλευτική όπως και τα καρδιολογικά προβλήματα ήταν η κινητήριος δύναμη για την διεξαγωγή και επίτευξη της μελέτης αυτής.

Κάπου εδώ θα ήθελα να ευχαριστήσω μερικά άτομα που με στήριξαν σε όλη την διάρκεια των σπουδών. Πρώτιστος να ευχαριστήσω την οικογένεια που ήταν πάντα αρωγός στη προσπάθεια να κατακτήσω τους στόχους που έθεσα στην ζωή μου. Επίσης, σημαντικός σταθμός της ζωής μου ήταν η γνωριμία και η συνεργασία με την Δρ. Αικατερίνη Λαμπρινού η οποία είναι και η επιβλέπουσα καθηγήτρια για την μελέτη αυτή. Είναι το άτομο το οποίο με κάθε γνώση και εμπειρία που κατέχει, μου ενέπνευσε την

αγάπη για τη καρδιολογική νοσηλευτική, καθώς και στήριξε με κάθε προσπάθεια της στην εκπόνηση της μελέτης αυτής. Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τους Δρ. Νίκο Μίτλεττον, Δρ. Αναστάσιο Μερκούρη, Δρ. Μερόπη Μπουζικά για τις πολύτιμες γνώσεις που μας χάρισαν απλόχερα ούτως ώστε να εκπληρώσουμε τη μελέτη αυτή. Τέλος, ευχαριστώ και τη θεματική βιβλιοθηκονόμο της σχολής Κα. Εράσμια Κόλα για την αμέριστη βοήθεια στη μεθοδολογική αναζήτηση αυτής της μελέτης. Ευχαριστώ για κάθε στήριξη σε αυτό το δύσκολο και συνάμα πλούσιο ταξίδι που διαμορφώνει την ζωή κάθε φοιτητή νοσηλευτικής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Καρδιακή Αμυλοείδωση (Cardiac Amyloidosis - CA) είναι μία περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία προκαλεί Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ). Εμφανίζεται ως μια σπάνια νόσος, παρόλα αυτά, ο επιπολασμός της στον πληθυσμό αυξάνεται λόγω της ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας και της αναγνώρισής της. Η υποδιάγνωση και η θεραπεία της ως ΚΑ μειώνει την πρόγνωση των ασθενών. Εμφανίζεται αρχικά με τεράστια πληθώρα συμπτωμάτων, σαν αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζεται εγκαίρως. Μερικά κλινικά συμπτώματα, όπως οι νευροπάθειες χωρίς εμφανή λόγο, η εμφάνιση Συνδρόμου Καρπιαίου Σωλήνα (Carpal Tunnel Syndrome-CTS) σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα όπως ορθοστατική υπόταση, στυτική δυσλειτουργία και δυσκολία κατά την άσκηση πρέπει να σηματοδοτούν στους επαγγελματίες υγείας την υποψία για τη διερεύνηση CA.

Σκοπός: Η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης του CTS πριν από τη διάγνωση της CA. Επιπλέον, διερεύνηση του χρόνου εμφάνισης του CTS πριν από τη διάγνωση της CA. Τέλος η διερεύνηση της θνητότητας των ασθενών με πρόωπη διάγνωση CTS σε ασθενείς με CA.

Υλικό και Μέθοδος: Συστηματική αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας διενεργήθηκε από τον Ιανουάριο μέχρι και τον Φεβρουάριο 2023 στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και CINAHL. Αποκλείστηκαν μελέτες που δεν ήταν στην Αγγλική γλώσσα ή δεν ήταν δημοσιευμένες ολόκληρες. Χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο EPHPP για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών.

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση ανέδειξε οκτώ μελέτες οι οποίες και μελετήθηκαν. Από αυτές διαφάνηκε πως η συχνότητα εμφάνισης του CTS πριν από τη διάγνωση CA ανέρχεται από 16% μέχρι και 33% του πληθυσμού των μελετών. Όσο αφορά στο χρόνο εμφάνισης του CTS πριν από τη διάγνωση της CA, οι μελέτες περιέγραψαν το χρόνο εμφάνισης στα τέσσερα με εννέα χρόνια πριν από τη διάγνωση της CA. Η θνητότητα μελετήθηκε σε δύο μελέτες, αναφέροντας ότι είναι έως και δύο φορές αυξημένος ο κίνδυνος δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με πρόωπη διάγνωση CTS.

Συμπεράσματα: Η έγκαιρη διάγνωση της CA φαίνεται να είναι εφικτή. Η μελέτη και ο καθορισμός των σημαντικών πρώιμων συμπτωμάτων όπως το CTS, καθώς και η δημιουργία ενός καθολικού προφίλ που θα δίνει την υποψία στον κάθε επαγγελματία υγείας για την διερεύνηση της CA είναι σε εξέλιξη. Όταν αυτό καταστεί εφικτό, θα επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση και θα λαμβάνεται έγκαιρα η σωστή θεραπευτική προσέγγιση. Τέλος, φαίνεται να είναι εφικτή η επίτευξη καλύτερης πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση, όπως και η βελτίωση του επιπέδου της ποιότητας ζωής που έχουν οι ασθενείς.

Λέξεις-κλειδιά: cardiac amyloidosis, early diagnosis, early detection, carpal tunnel syndrome

ABSTRACT

Introduction: Cardiac Amyloidosis (CA) is a restrictive cardiomyopathy that causes Heart Failure (HF). CA is a rare disease, but in the last decade, the prevalence of the disease has increased because of health professionals' awareness. The symptoms vary since CA is a systemic disease. Because of that, many patients are underdiagnosed. Few of the symptoms that make health professionals aware include polyneuropathies, prior Carpal Tunnel Syndrome (CTS), orthostatic hypotension, erectile dysfunction, and difficulty during exercise.

Aim: To describe the prevalence of prior CTS before the diagnosis of CA. To study the time of onset of CTS symptoms. To describe the mortality rate of prior CTS in patients with CA.

Material and Method: A systematic review of the literature was carried out between January and February 2023. The databases PubMed and CINAHL were used. Exclusion criteria were non-English literature and non-full-text articles. The Effective public health care practice project (EPHPP) tool was used to evaluate the methodological quality of the included studies.

Results: Eight studies were found to meet the inclusion criteria and were reviewed. The prevalence of prior CTS in patients with CA was between 16% and 33% of the study population. Furthermore, the time of onset of CTS symptoms was four to nine years prior to the diagnosis of CA. Additionally, the mortality rate was studied in two of the included studies, reporting that the relative risk for the adverse outcome is twice as high in patients with prior CTS.

Conclusions: The systematic review shows that early diagnosis of CA can be made and the possible improvement of the patient's quality of life. Also, the study examines the time of onset of CTS symptoms. Further research is needed to investigate the time of onset and the prevalence of CTS and other onset symptoms so that a systematic profile will be developed to warn clinicians to evaluate patients for CA.

Keywords: cardiac amyloidosis, early diagnosis, early detection, carpal tunnel syndrome

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT.....	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	xi
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xii
ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ	xiii
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
2. ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ/ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	3
2.1 Εισαγωγή.....	3
2.2 Τύποι Καρδιακής αμυλοείδωσης	3
2.3 Επιδημιολογία	4
2.4 Κλινικά χαρακτηριστικά/Συμπτώματα	4
2.5 Διάγνωση.....	5
2.6 Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα.....	6
3. ΣΚΟΠΟΣ	8
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
4.1 Τύπος Μελέτης.....	9
4.2 Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας	9
Κριτήρια Επιλογής των άρθρων	9
Κριτήρια Αποκλεισμού.....	9
4.3 Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Ποιότητας των Μελετών.....	9
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	10

5.1	Γενική Περιγραφή Των Μελετών	12
5.2	Εμφάνιση καρδιακής αμυλοείδωσης και συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα	12
5.3	Χρόνος Εμφάνισης πρώιμων συμπτωμάτων του Συνδρόμου του Καρπιαίου Σωλήνα.....	14
5.4	Θνητότητα ασθενών με πρώιμη διάγνωση καρπιαίου σωλήνα και καρδιακή αμυλοείδωση.....	15
5.5	Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Ποιότητας Των Μελετών.....	15
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	22
6.1	Περιορισμοί μελέτης.....	24
7.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	27
7.1	Εισηγήσεις.....	27
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	28
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	32

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1:Κύρια Χαρακτηριστικά Μελετών	16
Πίνακας 2: Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Αξιολόγησης	25

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής αναζήτησης των μελετών	11
---	----

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AL: αμυλοείδωση από μονοκλωνικές αλυσίδες αμυλοείδους (light chain amyloidosis)

AL-CA : καρδιακή αμυλοείδωση από μονοκλωνικές αλυσίδες

ANP : atrial natriuretic peptide/ κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο

ATTR-CA: καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη

ATTRm /ATTRh/ATTR: αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη(hereditary transthyretin amyloidosis)

ATTRwt: αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη χωρίς γονιδιακή μετάλλαξη(ηλικιωμένοι ασθενείς)

BNP: B-type natriuretic peptide/ B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο

CA: καρδιακή αμυλοείδωση (cardiac amyloidosis)

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

CMT: Charcot-Marie-Tooth Syndrome/

CTS: σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (carpal tunnel syndrome)

ICD : Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων

SIR: standardized incidence ratio/προσαρμοζόμενη αναλογία επίπτωσης

TTR: τετραμερές τρανσθυρετίνης

U/S: Υπερηχογράφημα

\bar{x} : μέση τιμή

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή αμυλοείδωση μέχρι και πρόσφατα εμφανιζόταν ως μια σπάνια νόσος σε μικρό πληθυσμό παγκόσμια. Σύγχρονες μελέτες (Adam et al., 2021) αναγνωρίζουν τον επιπολασμό της καρδιακής αμυλοείδωσης να ανέρχεται έως και 10% του γενικού πληθυσμού. Σε πρόσφατη ανασκόπηση (Hänselmann et al., 2022) αναφέρεται ότι ο επιπολασμός αυξήθηκε κατά 22% την τελευταία δεκαετία στο πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου. Ο αυξανόμενος ρυθμός που εμφανίζεται σε μελέτες σε συνδυασμό με την υποδιάγνωση της πραγματικής νόσου, καθιστούν τη θεραπεία δύσκολη λόγω του χρόνου καθυστέρησης και της λανθασμένης διαχείρισης (Rossi et al., 2022). Η καρδιακή αμυλοείδωση εμφανίζεται κυρίως με δύο τύπους: την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR) όπως και την αμυλοείδωση από μονοκλωνικές αλυσίδες (AL) (Hänselmann et al., 2022). Επίσης, όσον αφορά στην AL αμυλοείδωση, η πρόγνωση από την στιγμή εμφάνισης των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) είναι έξι μήνες (Rossi et al., 2022). Η πρόγνωση στην καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη ανέρχεται στο 25% ασθενών εντός ενός χρόνου από την διάγνωση (Dispenzieri et al., 2022; Gertz et al., 2020).

Καθοριστικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση της αμυλοείδωσης, ο καθορισμός της αιτίας και η άμεση θεραπευτική παρέμβαση μέσω διεπιστημονικής προσέγγισης (Dohrn et al., 2021). Η διεπιστημονική προσέγγιση εξασφαλίζει ομαδικές παρεμβάσεις στα συστημικά προβλήματα που προκαλεί η αμυλοείδωση, καθώς και βελτίωση στην πρόγνωση των ασθενών (Dohrn et al., 2021; Rossi et al., 2022). Η αδυναμία δημιουργίας διεπιστημονικής ομάδας αποτρέπει την ολιστική και αποτελεσματική προσέγγιση των προβλημάτων των ατόμων με αμυλοείδωση (Rossi et al., 2022).

Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (Carpal Tunnel Syndrome– CTS) φαίνεται να είναι πρώιμο σύμπτωμα που μαζί με άλλα συμπτώματα μπορούν να κινήσουν την προσοχή του επαγγελματία υγείας ως προς τη διερεύνηση και διάγνωση της αμυλοείδωσης (Rossi et al., 2022). Η εμφάνιση του έως και 15 χρόνια πριν από τη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης το καθιστά σημαντικό, εφόσον δίνει τη δυνατότητα να τεθεί πιο γρήγορα η διάγνωση, να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και να καθυστερήσει την επίπτωση της νόσου (Rossi et al., 2022). Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα διερευνηθεί ο επιπολασμός του CTS σε ασθενείς με καρδιακή

αμυλοείδωση, καθώς και ο ακριβής χρόνος εμφάνισης του συνδρόμου. Οι Rossi et al., (2022) δίνουν έμφαση στις ηλικίες 50 έως 60 χρονών που εμφανίζονται μεγάλα ποσοστά υποδιάγνωσης και διαμέσου της αναγνώρισης των κλινικών σημείων θα δίνεται η δυνατότητα πιο εύκολης και έγκαιρης αναγνώρισης των ασθενών που πρέπει να εξεταστούν για τη νόσο της αμυλοείδωσης.

2. ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ/ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

2.1 Εισαγωγή

Η αμυλοείδωση είναι ένα παθολογικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από την παθολογική εναπόθεση ινιδίων αμυλοείδους, μιας παθολογικής πρωτεΐνης σε ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού (Rossi et al., 2022). Με τον όρο συστηματική αμυλοείδωση γίνεται αναφορά στην έκταση που καταλαμβάνει η νόσος, αφού πλέον επηρεάζει αρκετά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού (Vaxman & Gertz et al., 2020). Αναφορικά με τη καρδιακή αμυλοείδωση στην περίπτωση αυτή, τα ινίδια αμυλοείδους συσσωρεύονται στον καρδιακό μυ προκαλώντας μια περιοριστική καρδιομυοπάθεια με κύριο χαρακτηριστικό την διατήρηση του κλάσματος εξώθησης (Bistola et al., 2021; Rossi et al., 2022). Σημαντική αναφορά γίνεται στην ανασκόπηση των Rossi et al., (2022) όπου καταγραφεί ποσοστό 17% των ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση που έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης όγκου που είναι χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης νόσου.

2.2 Τύποι Καρδιακής αμυλοείδωσης

Η καρδιακή αμυλοείδωση χωρίζεται σε δύο διαφορετικούς τύπους που υποδηλώνουν και την αίτια προέλευσης. Αρχικά μπορεί να προκληθεί από τις ελαφριές μονοκλωνικές αλυσίδες αμυλοείδους (AL) καθώς και από τη τρανσθυρετίνη (TTR) είτε αυτή είναι κληρονομική (ATTRm) είτε όχι (ATTRwt) (Bistola et al., 2021; Rossi et al., 2022) Αναφορικά με την αμυλοείδωση από ελαφριές μονοκλωνικές αλυσίδες (AL) η παθολογική παραγωγή αυτών των αμυλοείδων προέρχεται από την αυξημένη τους παραγωγή από τα β λεμφοκύτταρα του πλάσματος (Palladini et al., 2020). Στην κατηγορία της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη η παραγωγή των αμυλοείδων προκαλείται από την αστάθεια της τετραμερούς πρωτεΐνης της τρανσθυρετίνης που είναι υπεύθυνη για την μεταφορά θυροξίνης και ρετινόλης (Antonopoulos et al., 2022; Gertz et al., 2020; Hänselmann et al., 2022). Η παραγωγή της τρανσθυρετίνης γίνεται στο ήπαρ ,καθώς οι αίτιες που την καθιστούν ασταθή και διασπάται, κυρίως είναι γονιδιακές, καθώς και η γήρανση (Hänselmann et al., 2022).

2.3 Επιδημιολογία

Η καρδιακή αμυλοείδωση από ATTRh εμφανίζεται στο 15% των ασθενών με προβλήματα αορτικής στένωσης, ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με αριστερή κοιλιακή υπερτροφία και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Antonopoulos et al., 2022). Στην μελέτη των Gertz et al., (2020) γίνεται αναφορά και στην καρδιακή αμυλοείδωση ATTRwt που εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους με τον επιπολασμό να ανέρχεται στο 25% ασθενών άνω των 80 χρονών. Στην Κύπρο τα επιδημιολογικά στοιχεία που καταγράφηκαν στη μελέτη Dardiotis et al., (2009) αφορούσαν τον επιπολασμό στον Κυπριακό πληθυσμό (3,72/100,000), καθώς και την επίπτωση (0,69/100,000 ανά χρόνο). Επιπρόσθετα, σε νέα μελέτη των Dardiotis et al., (2020) αναφέρει ότι από το 1992, 48 ασθενείς στην Κύπρο, έχουν κάνει μεταμόσχευση ήπατος λόγω της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη. Στην παγκόσμια μελέτη THAOS (Dispenzieri et al., 2022) που ασχολείται με την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη αναφέρει ότι η πιο κοινή γονιδιακή μετάλλαξη που προκαλεί ATTR είναι η Val30Met με το ποσοστό να ανέρχεται στο 40%.

2.4 Κλινικά χαρακτηριστικά/Συμπτώματα

Η αμυλοείδωση είναι μια συστηματική νόσος που μπορεί να εμφανιστεί με μια τεράστια ποικιλία συμπτωμάτων ανάλογα με το όργανο που επηρεάζει (Vaxman & Gertz, 2020). Σημαντικό είναι να υπάρχει η γνώση για τα διάφορα είδη αμυλοείδωσης καθώς και τι επηρεάζει ποιο συχνά. Στην AL αμυλοείδωση τα όργανα τα οποία επηρεάζονται είναι η καρδιά, τα νεφρά, το νευρικό σύστημα, γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ καθώς και οι μαλακοί ιστοί (τένοντες) (Vaxman & Gertz, 2020). Όσο αφορά την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, τα νεφρά, τους μαλακούς ιστούς καθώς και το νευρικό σύστημα (Dispenzieri et al., 2022; Vaxman & Gertz, 2020). Τα καρδιακά συμπτώματα, καθώς και τα συμπτώματα περιφερικού νευρικού συστήματος είναι τα πιο κοινά που εμφανίζονται και στις δύο περιπτώσεις αμυλοείδωσης με τις μελέτες να αναδεικνύουν ότι το 80% είναι καρδιολογικά συμπτώματα, όπως και περιφερικά νευρολογικά συμπτώματα (Dispenzieri et al., 2022; Gertz et al., 2020; Vaxman & Gertz, 2020). Στην καρδιακή αμυλοείδωση τα πιο κοινά συμπτώματα είναι τα οιδήματα κάτω ακρών, η δύσπνοια και η ορθοστατική υπόταση (Dispenzieri et al., 2022; Gertz et al., 2020). Επίσης, εμφανίζονται συμπτώματα όπως δυσκολία στην αναπνοή, διάταση

σφαγίτιδων φλέβων, αρρυθμίες, γενική αδυναμία και είναι συχνό οι ασθενείς να εμφανίζονται με καρδιομυοπάθεια διατηρώντας όμως το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς περισσότερο από 65% (Gertz et al., 2020; Hänselmann et al., 2022). Τα περιφερικά νευρικά συμπτώματα που εμφανίζονται στην καρδιακή αμυλοείδωση είναι η αδυναμία, οι αιμωδίες/μυρμήγκιασμα, ανισορροπία, δυσκινησίες καθώς και το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (Adam et al., 2021).

2.5 Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης καθώς και η ορθή φαρμακευτική αγωγή είναι καίρια ζητήματα που αυξάνουν τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. Στην μελέτη των (Bumma, et al., 2022) αναφέρεται ότι το 75% ασθενών χρειάστηκαν 12 μήνες για να τεθεί ακριβής διάγνωση της νόσου. Επίσης, στη μελέτη των Gertz et al., (2020), 49% ασθενών με αμυλοείδωση χρειάστηκε να αξιολογηθεί από τέσσερις ιατρούς μέχρι να τεθεί η διάγνωση της αμυλοείδωσης. Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει και κατασκευάσει αλγορίθμους για την ακριβή διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης. Αρχικά στις ανασκοπήσεις των Adam et al., (2021) και Koike et al., (2021) γίνεται αναλυτική αναφορά στον αλγόριθμο της διάγνωσης. Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών μαζί με τις διαγνωστικές εξετάσεις ηλεκτροκαρδιογραφήματος, υπερηχογραφήματος καρδιάς καθώς και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι οι πρώτες εξετάσεις που διενεργούνται. Επιπρόσθετα, αν τα αποτελέσματα πληρούν τα κριτήρια, τότε διενεργούνται αναλύσεις αίματος και ουρών, όπως και σπινθηρογράφημα οστών με πυρφοσφορικό τεχνήτιο. Στις αναλύσεις που διενεργούνται περιλαμβάνονται το νατριουριτικό πεπτίδιο A και B (ANP/BNP), τροπονίνη T, κρεατινίνη, ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), καθώς και η ανάλυση ουρών και αίματος για την ανίχνευση ελαφρών αλυσίδων Κάππα και Λάμδα (Bistola et al., 2021). Στις ανασκοπήσεις των Bay et al., (2022) και Bistola et al., (2021) γίνεται αναφορά σε επιπρόσθετες γενετικές γονιδιακές αναλύσεις για τον καθορισμό της αίτιας που προκάλεσε την καρδιακή αμυλοείδωση. Τέλος, στις ανασκοπήσεις (Bistola et al., 2021; Hänselmann et al., 2022) αναφέρεται και η επεμβατική διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης με την διεξαγωγή βιοψίας μυοκαρδίου για την πλήρης διάγνωση.

2.6 Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα

Ο καρπιαίος σωλήνας είναι ένας σωληνωτός σχηματισμός στην επιφάνεια του καρπού. Μέσα από αυτό τον ανατομικό σχηματισμό διέρχονται καμπτήρες τένοντες, καθώς και το μέσο νεύρο. Το μέσο νεύρο είναι υπεύθυνο για την αισθητικότητα στην παλαμιαία επιφάνεια, του αντίχειρα και του δείκτη. Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα αναφέρεται στην πίεση που ασκείται στο μέσο νεύρο από οίδημα ή και άλλες αιτίες. Το σύνδρομο αυτό είναι το πιο κοινό αναμεσα στις περιφερικές νευροπάθειες (Milandri et al., 2020) με επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό 4,1% (Milandri et al., 2020).

Στην συστηματική ανασκόπηση των Carroll et al., (2022) το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα εμφανίζεται στον διαγνωστικό αλγόριθμο της αμυλοείδωσης σαν πρώιμο σύμπτωμα που πρέπει να διερευνηθεί. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση (Lin et al., 2021) γίνεται αναφορά στη σημαντικότητα της διερεύνησης των περιφερικών νευροπαθειών, καθώς και στη συγκριτική διερεύνηση της αμυλοείδωσης. Όπως αναφέρουν οι Lin et al., (2021), υπάρχει ταχεία ανάπτυξη περιφερικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με αμυλοείδωση που δεν είναι διαγνωσμένοι ακόμα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στη μελέτη των (Law, et al., 2022) σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη, το 48% έχει διαγνωστεί με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και στα δύο χεριά. Η ακριβής αξιολόγηση των ασθενών με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα είναι αρκετά σημαντική διότι πρέπει να διερευνάντε η ακριβής αιτία ανάπτυξης του συνδρόμου γιατί όπως προκύπτει από μελέτες είναι συχνή η εμφάνιση του συνδρόμου και στις διαβητικές νευροπάθειες καθώς και στο σύνδρομο Charcot-Marie-Tooth (CMT) με ποσοστά εμφάνισης 33% (Karam et al., 2019). Στην μελέτη των Escolano-Lozano et al., (2018) μελετήθηκαν οι διαφορές μεταξύ πολυνευροπαθειών γενικής αιτιολογίας σε σύγκριση με την πολυνευροπάθεια που προκαλεί η αμυλοείδωση. Μέσω αυτών των διαφορών, όπως η μειωμένη αντίληψη του κρύου, μειωμένη αγωγιμότητα του αισθητήριου νεύρου και υπεραλγησία των άνω ακρών γίνεται εφικτή η διαφοροδιάγνωση για τις πολυνευροπάθειες που προκαλούνται από την αμυλοείδωση. Οι περιφερικές νευροπάθειες εμφανίζονται σε όλες τις κατηγορίες της αμυλοείδωσης με βάση τους Law & Gillmore, (2022) και κυρίως στη αμυλοείδωση από μονοκλονικές αλυσίδες AL και την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη.

Η πιο συχνή γονιδιακή μετάλλαξη της αμυλοείδωση που εμφανίζουν πρώιμα συμπτώματα πολυνευροπάθειας είναι η V30M(Carroll et al., 2022). Ακόμη, στη ανασκόπηση των (A.Gertz & Dispenzieri, 2020) γίνεται αναφορά στα συμπτώματα που εμφανίζονται στην συστηματική αμυλοείδωση από όλους τους γονιδιακούς τύπους αμυλοείδωσης (AL,ATTR,ATTRwt) και το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα εμφανίζεται και στις τρεις κατηγορίες. Επιπρόσθετα, οι Itzhaki Ben Zadok et al., (2020) αναφέρουν ότι το ιδιοπαθές σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα εμφανίζεται σε δύο ηλικιακές περιόδους: στα 45-59 χρόνια ζωής και μετέπειτα στα 75-84 χρόνια ζωής. Αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο στην κατηγοριοποίηση ασθενών με καρπιαίο σύνδρομο καθώς και ένα σημάδι στην περεταίρω αξιολόγηση. Τέλος, τα κύρια συμπτώματα που αφορούν το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα είναι μούδιασμα το οποίο γίνεται πιο έντονο το βράδυ, πόνος και η αίσθηση του ηλεκτρικού ρεύματος που διαπερνά τα δάχτυλα του καρπού (Law & Gillmore, 2022).

3. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί ο ρόλος του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα στην έγκαιρη διάγνωση της αμυλοείδωσης.

Επιμέρους στόχοι:

1. Η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ή και συστημικής αμυλοείδωσης και του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα.
2. Η αναγνώριση του χρόνου εμφάνισης των πρώιμων συμπτωμάτων του συνδρόμου.
3. Θνητότητα ασθενών με πρώιμη διάγνωση καρπιαίου σωλήνα και καρδιακή αμυλοείδωση.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1 Τύπος Μελέτης

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιδημιολογικών μελετών, καθώς και κλινικών δοκιμών που αφορούν στην έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης και το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα .

4.2 Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Η συστηματική αναζήτηση διενεργήθηκε από τον Ιανουάριο 2023 μέχρι και τον Φεβρουάριο 2023 στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και CINAHL χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά: (cardiac amyloidosis) and (early diagnosis) or (early detection) and (carpal tunnel syndrome). Η αναζήτηση έγινε με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς χρησιμοποιώντας τους όρους Boolean ‘AND’ και ‘OR’.

Κριτήρια Επιλογής των άρθρων: Να είναι στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα, να αφορούν σε επιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές.

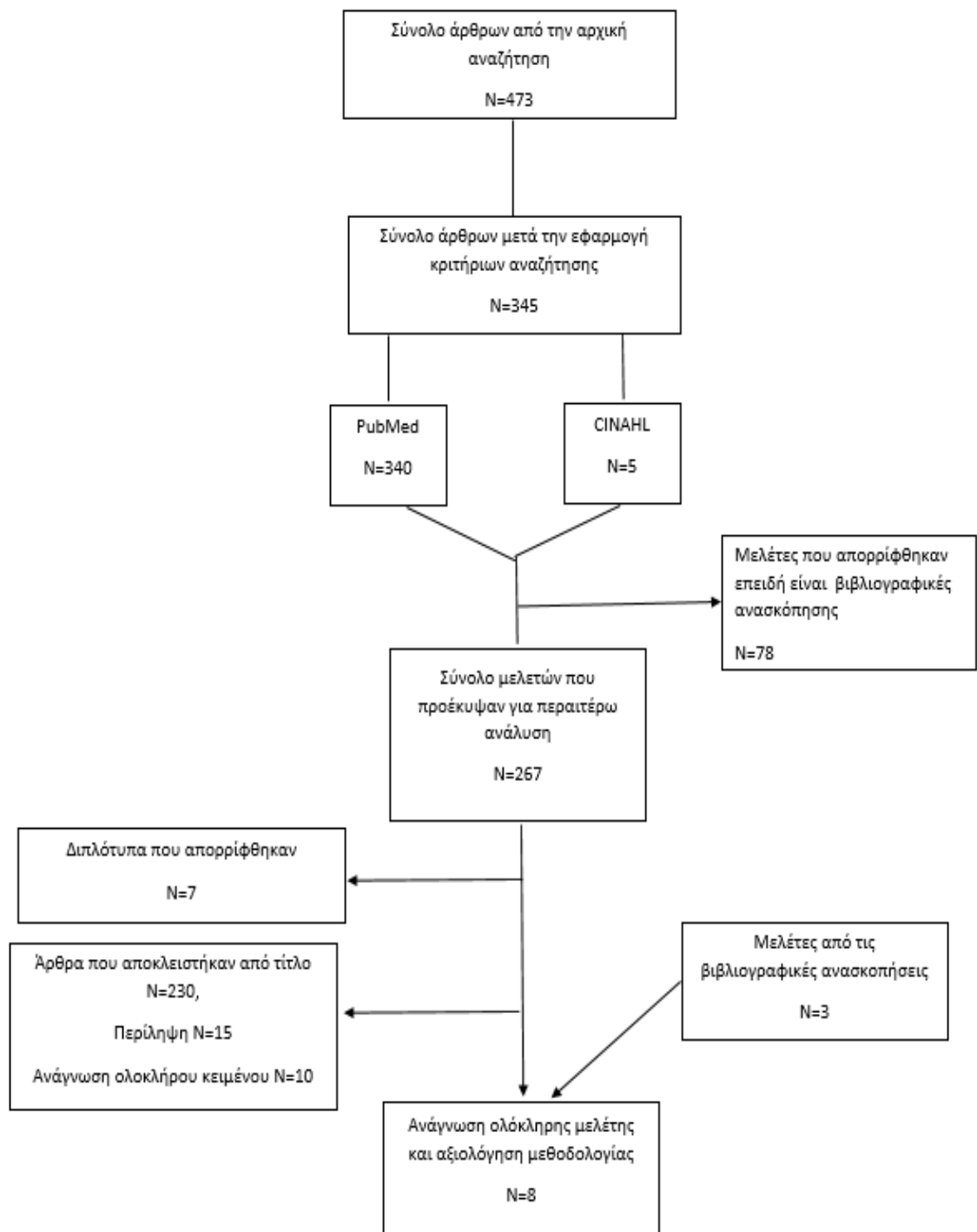
Κριτήρια Αποκλεισμού: Ανασκοπήσεις και γκρίζα βιβλιογραφία. Επίσης μελέτες που δεν ήταν δημοσιευμένες ολόκληρες ή δεν ήταν εφικτή η ανεύρεση ολοκλήρου του άρθρου απορρίφθηκαν.

4.3 Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Ποιότητας των Μελετών

Για την αξιολόγηση της Μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Effective public health care practice project (EPHPP) (Effective Public Health Practice Project, 2003). Το συγκεκριμένο εργαλείο αξιολογεί 1) μεροληψία επιλογής, 2) σχεδιασμό μελέτης, 3) συγκυτικούς παράγοντες, 4) απόκρυψη, 5) μέθοδο συλλογής δεδομένων και 6) απόσυρση ή εγκατάλειψη.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αρχική αναζήτηση μελετών προέκυψαν στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων σύνολο μελετών N= 473 [PubMed (N=468) και CINAHL(N=5)]. Με την εφαρμογή των προκαθορισμένων κριτηρίων το σύνολο άρθρων μειώθηκε σε N=267. Αποκλείστηκαν διπλότυπες μελέτες (N=7). Παρέμειναν 260 μελέτες που απορρίφθηκαν από τον τίτλο (N=230) και την περίληψη (N=25). Επίσης, τρεις μελέτες ανευρέθηκαν από τις ανασκοπήσεις που προέκυψαν από την αναζήτηση. Σύνολο μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση είναι N=8 (Σχήμα 1, Πίνακας 1).



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής αναζήτησης των μελετών

5.1 Γενική Περιγραφή Των Μελετών

Από τις οχτώ μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τρεις μελέτες διεξάχθηκαν στην Αμερική (Ravi F, et al., 2021)(Karam et al., 2019; Sperry et al., 2018), μία στην Ιταλία (Milandri et al., 2020), μία στη Σουηδία (Lauppe et al., 2021), μία στο Ισραήλ (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020) και δύο στην Ιαπωνία (Nakagawa et al., 2016; Sugiura et al., 2021). Αφορούν σε ποσοτικές μελέτες εκ των οποίων , έξι μελέτες κοορτής (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Lauppe et al., 2021; Milandri et al., 2020; Nakagawa et al., 2016; Sugiura et al., 2021) , (Ravi F, et al., 2021) μία προοπτική μελέτη (Sperry et al., 2018) και μία περιγραφική μελέτη (Karam et al., 2019). Το σύνολο του πληθυσμού στις μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση είναι (N=92,853). Σκοπός των μελετών ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου CTS σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση (Ravi F, et al., 2021),(Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Karam et al., 2019; Lauppe et al., 2021; Milandri et al., 2020; Sperry et al., 2018; Sugiura et al., 2021), ο χρόνος εμφάνισης πρώιμων συμπτωμάτων του συνδρόμου CTS (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Karam et al., 2019; Lauppe et al., 2021; Milandri et al., 2020; Nakagawa et al., 2016), (Ravi F, et al., 2021), καθώς και τη θνητότητα ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση που εμφάνισαν πρώιμα συμπτώματα του συνδρόμου CTS (Ravi F, et al., 2021),(Milandri et al., 2020). Τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών όπως και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Πίνακα 1.

5.2 Εμφάνιση καρδιακής αμυλοείδωσης και συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα

Η συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα πριν από την διάγνωση αμυλοείδωσης διερευνήθηκε σε όλες τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης εκτός από τη μελέτη των (Nakagawa et al., 2016). Οι μελέτες ανέδειξαν ότι το CTS εμφανίζεται στο 16% με 33% των ασθενών με CA. Ο επιπολασμός του CTS αυξάνεται στο 62% μέχρι 78% όταν οι ασθενείς έχουν διαγνωστεί και με συστηματική αμυλοείδωση. Αρχικά στην περιγραφική μελέτη των (Karam et al., 2019), η συχνότητα

εμφάνισης του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα σε ασθενείς με διάγνωση αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη βρέθηκε σε ποσοστό 73% (N=17). Στη μελέτη των (Sugiura et al., 2021) το 34% ασθενών που προέβησαν σε χειρουργείο CTS είχε θετική βιοψία αμυλοειδών εκ των οποίων το 19% ανέπτυξε καρδιακή αμυλοείδωση. Στη μελέτη των Laupre et al., (2021), η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου CTS πριν από τη διάγνωση καρδιακής αμυλοείδωσης βρέθηκε σε ποσοστό 16,8% (N=167), και πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής αμυλοείδωση 6,7 φορές μεγαλύτερη (OR= 6.7, pvalue=0.001) σε ασθενείς με πρώιμη διάγνωση καρπιαίου σωλήνα. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι άλλες μελέτες: 10,2% των ασθενών με θετική βιοψία αμυλοείδωσης στο καρπό διαγνώστηκε σε ποσοστό 20% και με καρδιακή αμυλοείδωση (Sperry et al., 2018), 33% ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση διαγνώστηκε αρχικά με CTS (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020).

Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης πρώιμων συμπτωμάτων του CTS στους ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη ανέρχεται στο 62% ενώ στην αντίστοιχη ομάδα με συστηματική αμυλοείδωση από μονοκλονικές αλυσίδες η συχνότητα ανέρχεται στο 24%(Itzhaki Ben Zadok et al., 2020). Επιπρόσθετα, στην μελέτη (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020) 78% ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση και καρδιακή αμυλοείδωση , διαγνώστηκαν πρώτα με CTS. Επίσης, στην ίδια μελέτη γίνεται αναφορά στο ποσοστό που ανέπτυξε καρδιακή αμυλοείδωση χωρίς πρώιμη διάγνωση καρπιαίου σωλήνα το οποίο ανέρχεται στο 53%. Στην αναδρομική μελέτη κοορτής (Milandri et al., 2020) η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου CTS σε ασθενείς με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη που εμφανίζουν καρδιακά συμπτώματα ανέρχεται στο 20,3%, ενώ στους ασθενείς με αμυλοείδωση από μονοκλονικές αλυσίδες η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι αντίστοιχη με αυτή του γενικού πληθυσμού (N=4,1%). Τέλος στην μελέτη (Ravi F, et al., 2021) ασθενείς που χειρουργήθηκαν για το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα χωρίς διάγνωση αμυλοείδωσης το 0,3%(N=256) διαγνώστηκαν με αμυλοείδωση μέσω της εξέτασης βιοψίας του καρπιαίου τένοντα.

5.3 Χρόνος Εμφάνισης πρώιμων συμπτωμάτων του Συνδρόμου του Καρπιαίου Σωλήνα

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναζητήθηκε και η χρονική εμφάνιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα. Αναφορά έγινε σε όλες τις μελέτες εκτός των Sperry et al.,(2018) που αφορά σε προοπτική μελέτη. Η μονή αναφορά που γίνεται στην μελέτη (Sperry et al., 2018) για την χρονική εμφάνιση είναι ότι το 70%(n=7) με θετική βιοψία αμυλοειδών στον καρπό είχαν ξανα κάνει επέμβαση του καρπιαίου σωλήνα και προηγείτο της διάγνωση της CA. Στην μελέτη των Sugiura et al., (2021) το 19% με θετική βιοψία TTR μετά από χειρουργείο CTS ανέπτυξε CA εντός ενός χρόνου. Στην περιγραφική μελέτη των Karam et al., (2019) το 59% των ασθενών εμφάνισαν συμπτώματα του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα πριν από κάθε άλλο σύμπτωμα. Μέσος ορός του χρόνου εμφάνισης που προηγήθηκαν τα συμπτώματα CTS ήταν στα επτά χρόνια (\bar{x} =7) (Karam et al., 2019). Οι Laupre et al., (2021) βρήκαν ότι οι ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση από TTR προηγείτο η διάγνωση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα κατά \bar{x} =6,7 χρόνια πριν την διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη με στατιστικά σημαντική διαφορά (Pvalue=0.023). Σε άλλη μελέτη (Ravi F, et al., 2021) η αθροιστική επίπτωση της αμυλοείδωσης μετά την επέμβαση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα ανέρχεται 0,25% , 0,55% , 0,80% αντίστοιχα στα πέντε , δέκα και 15 χρόνια μετά την επέμβαση. Επίσης, στην ίδια μελέτη (Ravi F, et al., 2021) γίνεται αναφορά ότι στους ασθενείς που είχαν χειρουργείο CTS και δεν διαγνωστήκαν με καρδιακή αμυλοείδωση, διαγνωστήκαν με καρδιακή ανεπάρκεια κατά μέσω ορό \bar{x} = 3,7 χρόνια μετά την επέμβαση. Ακολούθως η μελέτη των Nakagawa et al., (2016) ανάδειξε ότι τα πρώιμα συμπτώματα του CTS προηγούνται της διάγνωσης της αμυλοείδωσης ATTRwt 6,9±4,2 χρόνια, ενώ τα καρδιακά συμπτώματα 1,9±2,7 χρόνια ,με στατιστικά σημαντική αξία (pvalue=0.0001).Στην μελέτη (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020) ο μέση ηλικία της διάγνωσης του CTS είναι τα \bar{x} = 63 χρόνια (IQR 56-73) , τέσσερα χρόνια πριν από την διάγνωση της συστημικής αμυλοείδωσης. Τέλος η μελέτη αναδρομικής κοορτής (Milandri et al., 2020) ανέδειξε την τυποποιημένη επίπτωση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα στις δύο υποομάδες αμυλοείδωσης. Αναφέρει ότι στα πέντε με εννέα χρόνια πριν από την διάγνωση της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη οι περιπτώσεις του συνδρόμου CTS είναι επταπλάσιες από αυτές στον γενικό πληθυσμό.

Αντίστοιχα στη αμυλοείδωσης ATTRwt είναι 17 φορές περισσότερες οι περιπτώσεις του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα από ότι στον γενικό πληθυσμό.

5.4 Θνητότητα ασθενών με πρόωμη διάγνωση καρπιαίου σωλήνα και καρδιακή αμυλοείδωση

Σε τρεις μελέτες γίνεται αναφορά στον σχετικό κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με πρόωμη διάγνωση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα και καρδιακής αμυλοείδωσης (Ravi F, et al., 2021),(Laupre et al., 2021; Milandri et al., 2020). Και στις τρεις μελέτες βρέθηκε έως και δύο φορές αυξημένος κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με σύνδρομο CTS και καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη. Ποσοστό 46% ασθενών με σύνδρομο CTS και αμυλοείδωση απεβίωσαν 6,4 χρόνια μετά το χειρουργείο του συνδρόμου CTS. Ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας για ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση και πρόωμη διάγνωση CTS είναι έως και 4,68 φορές αυξημένος (Ravi F, et al., 2021). Επιπλέον, οι (Ravi F, et al., 2021) αναφέρουν ότι οι άνδρες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο για θνητότητα με στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι Laupre et al., (2021)βρήκαν ότι ο χρόνος επιβίωσης από καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη είναι στα τρία χρόνια.

5.5 Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Ποιότητας Των Μελετών

Για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Effective public health care practice project (EPHPP). Το εργαλείο αξιολογεί έξι βασικούς πυλώνες των ποσοτικών μελετών: μεροληψία επιλογής, σχεδιασμό μελέτης, συγχυτικούς παράγοντες, απόκρυψη, μεθοδολογία συλλογής δεδομένων και την απόσυρση/εγκατάλειψη. Η αξιολόγηση ανέδειξε τέσσερις ισχυρές μελέτες (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Laupre et al., 2021; Milandri et al., 2020; Sugiura et al., 2021), τρεις μέτριες μελέτες (Karam et al., 2019; Nakagawa et al., 2016) (Ravi F, et al., 2021)και μια αδύναμη μελέτη (Sperry et al., 2018) Πιο αναλυτικά η αξιολόγηση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1:Κύρια Χαρακτηριστικά Μελετών

Ερευνητές, χρονολογία, Χώρα διεξαγωγής	Σκοπός Μελέτης	Δείγμα και δειγματοληψία	Είδος μελέτης	Εργαλεία μέτρησης	Κύρια ευρήματα
(Karam et al., 2019) Πόρτλαντ , Όρεγκον Αμερική ΗΠΑ	Αξιολόγηση του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα ως πρώιμο σύμπτωμα έγκαιρης διάγνωσης.	Αναδρομική μελέτη 31 φακέλων ασθενών που διαγνώστηκαν με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη στο Νοσοκομείο Oregon την περίοδο 2017-2018 . Αποκλείστηκαν 8 ασθενείς γιατί ήταν ασυμπτωματικοί.	Περιγραφική αναδρομική μελέτη Descriptive retrospective study	Κλινική αξιολόγηση ασθενών και μελέτη ιατρικών φακέλων	<ol style="list-style-type: none"> 1. \bar{x} ηλικίας πρώιμων συμπτωμάτων = 53 χρόνια 2. \bar{x} ηλικίας κατά τη διάγνωση αμυλοείδωσης = 61 χρόνια 3. 17 / 23 ασθενείς διαγνώστηκαν με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και στα 2 χέρια 4. 10 / 17 ασθενείς που είχαν διάγνωση CTS τα συμπτώματα του συνδρόμου εμφανίστηκαν πριν από κάθε άλλο σύμπτωμα 5. \bar{x} χρόνου από την εμφάνιση του CTS μέχρι και την εμφάνιση συστημικών συμπτωμάτων = 7 χρόνια. 6. 6/10 ασθενείς που διαγνώστηκαν με CTS πριν την αμυλοείδωση είχαν ακόμα ένα σύμπτωμα χωρίς υποκείμενα νοσήματα που να το δικαιολογούν (ορθοστατική υπόταση, στυτική δυσλειτουργία ,δυσκολία κατά την άσκηση , κάψιμο στα πόδια).
(Laupre et al., 2021)	Επιπολασμός, θνησιμότητα και πρώιμα	994 ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση	Αναδρομική μελέτη κοορτής	Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3,2%(v=32) έχει διαγνωστεί με CTS με μέσο ορό 6,4 χρόνια πριν από την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. (P=0.023)

Σουηδία	συμπτώματα ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (ATTR -CA)	από τρανσθυρετίνη σύγκριση με 993 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια από άλλα αίτια.	(2008-2017) (retrospective cohort study 2008-2017)	ICD Διεθνής κώδικας Ταξινόμηση Νοσημάτων	<p>2. Σε ασθενείς με πρόωμη διάγνωση CTS η πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής αμυλοείδωσης είναι 6,7 φορές πιο πιθανό.(OR 6.7 pvalue =0.001)</p> <p>3. \bar{x} επιπολασμού καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη = 2,9 άτομα / 100000 πληθυσμό (2008-2017), ενώ το 2018: 5 / 100000 άτομα.</p> <p>4. \bar{x} επιβίωσης μετά τη διάγνωση ATTR -CA = 37,6 μήνες.</p> <p>5. Το 16,8% (v=167) των ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση από TTR έχουν διαγνωστεί με CTS \bar{x} = 6,7 χρόνια πριν από τη διάγνωση ATTR-CA (P=0.023)</p> <p>6. Στον αντίστοιχο πληθυσμό ασθενών με ΚΑ από άλλα αίτια, ποσοστό 3,2% (v=32) διαγνώστηκε με CTS \bar{x} = 6,4 χρόνια πριν από τη διάγνωση της ΚΑ (P=0.023)</p>
(Sperry et al., 2018) Κλίβελαντ, Οχάιο ΗΠΑ	Αναζήτηση του επιπολασμού και του τύπου της εναπόθεσης αμυλοειδών στον εγκάρσιο τένοντα του καρπού σε ασθενείς που θα κάνουν χειρουργείο καρπιαίου σωλήνα	98 ασθενείς που προέβησαν σε χειρουργείο καρπιαίου σωλήνα (Μάιο 2016 - Μάιο 2017) χωρίς διάγνωση αμυλοείδωσης ή σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα που να δικαιολογείται η εμφάνιση του. Γυναίκες ≥ 60 χρονών Ανδρες ≥ 50 χρονών	Προοπτική, συγχρονική, διεπιστημονική μελέτη prospective, cross-sectional, multidisciplinary study	ΗΚΓ, N-terminal pro-B-νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP), τροπονίνη, U/S καρδιάς, and technetium pyrophosphate (TcPYP) γενετικός έλεγχος	<p>1. \bar{x} ηλικίας ασθενών = 68 χρόνια</p> <p>2. Το 10,2% (v=10) είχε θετική βιοψία εναπόθεση αμυλοειδών στον εγκάρσιο τένοντα του καρπού.</p> <p>3. Το 70%(v=7) των ασθενών με θετική βιοψία είχε ξανακάνει χειρουργείο CTS (p=0.0035)</p> <p>4. Το 20% (v=2) ασθενών με θετική βιοψία είχε διαγνωστεί και με καρδιακή αμυλοείδωση μετά από κλινική εξέταση εκ των οποίων το 50% (v=1) δεν είχε συμπτώματα ΚΑ .</p> <p>5. Ποσοστό 80% (v=8) είχε αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (TTR), ενώ το υπόλοιπο 20% προέρχεται από ελαφριές μονοκλωνικές αλυσίδες (AL).</p>

<p>(Nakagawa et al., 2016)</p> <p>Ιαπωνία</p> <p>Shinshu University Hospital</p>	<p>Διερεύνηση κλινικών ευρημάτων σε ασθενείς με ATTRwt.</p>	<p>31 ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση ATTRwt που διαγνωστήκαν μεταξύ 2008 με 2015, αξιολογήθηκαν και συμμετείχαν για ένα χρόνο στην μελέτη.</p>	<p>Αναδρομική μελέτη κοορτής (retrospective cohort study)</p>	<p>Technetium-99m pyrophosphate (99mTc-PYP) myocardial scintigraphy</p> <p>γενετικός έλεγχος</p> <p>U/S καρδιάς</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ασθενείς που τα πρώιμα συμπτώματα αφορούσαν σε CTS είχαν \bar{x} ηλικίας κατά τα πρώιμα συμπτώματα 66,5±8,6 έτη (P=0.01) 2. Ασθενείς που τα πρώιμα συμπτώματα αφορούσαν σε καρδιακά προβλήματα είχαν \bar{x} ηλικίας κατά τα πρώιμα συμπτώματα 73,9±7,9 έτη (P=0.01) 3. Διάρκεια από την εμφάνιση των πρώιμων συμπτωμάτων μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης για την ομάδα του CTS ήταν 6,9±4,2, ενώ των καρδιακών συμπτωμάτων μόνο 1,9±2,7 (P=0.0001)
<p>(Itzhaki Ben Zadok et al., 2020)</p> <p>Ισραήλ</p>	<p>Κλινική περιγραφή των ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση αφού πρώτα στρωματοποιήθηκαν με κριτήριο την πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα καθώς και περιγραφή των ευρημάτων του υπέρηχου καρδιάς.</p>	<p>112 ασθενείς. Αποκλειστήκαν τέσσερα άτομα λόγω κριτηρίων.</p> <p>Τελικό σύνολο 108 ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση.</p>	<p>Μελέτη Κοορτής</p>	<p>U/S καρδιάς</p> <p>Technetium-99m pyrophosphate (99mTc-PYP) myocardial scintigraphy</p> <p>γενετικός έλεγχος</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ποσοστό 33% (36) ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση διαγνώστηκαν αρχικά με CTS. 2. Ποσοστό 78% (28) των ασθενών που διαγνώστηκαν αρχικά με CTS ανέπτυξε καρδιακή αμυλοείδωση, ενώ στην υποομάδα χωρίς πρώιμη διάγνωση CTS ανέπτυξε καρδιακή αμυλοείδωση ποσοστό 53%. 3. \bar{x} ηλικία κατά την αρχική διάγνωση του CTS είναι τα 63 χρόνια (IQR 56-73) , αρά 4,3 χρόνια (IQR 2.8-6.7) πριν από τη διάγνωση συστηματικής αμυλοείδωσης [68 χρόνια {IQR 61-78}). 4. Ποσοστό 62% των ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη διαγνώστηκαν αρχικά με CTS (p=0.001), ενώ η

					αντίστοιχη υποομάδα AL, είχε ως πρόιμη διάγνωση CTS ποσοστό 24%.
(Sugiura et al., 2021) Ιαπωνία	Εκτίμηση του επιπολασμού της αμυλοείδωσης TTR σε ασθενείς που θα κανούν επέμβαση CTS.	79 ασθενείς προέβησαν σε χειρουργείο καρπιαίου σωλήνα από τον Αύγουστο 2017 μέχρι τον Οκτώβριο του 2020 στο νοσοκομείο Kochi Medical School Hospital	Αναδρομική μελέτη κοορτής (retrospective cohort study)	ΗΚΓ γενετικός έλεγχος Congo red staining ανάλυση N-terminal pro-B-νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP), τροπονίνη σπινθηρογράφημα οστών (Technetium-99m pyrophosphate)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ο επιπολασμός της ATTR σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για CTS είναι στο 34%. 2. Από το 34%(n=27) ασθενών με θετική βιοψία αμυλοείδωσης, στο 19% τέθηκε διάγνωση καρδιακής αμυλοείδωσης εντός ενός ετους. 3. Στους ασθενείς που τέθηκε διάγνωση CA κανείς δεν είχε συμπτώματα HF.
(Milandri et al., 2020) Μπολόνια Ιταλία	Εκτίμηση επιπολασμού CTS στην αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη και μονοκλωνικής ελαφριάς αλυσίδας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.	538 ασθενείς αμυλοείδωσης. Πιο αναλυτικά 1)166 κληρονομική ATTR(ATTRh)	Αναδρομική μελέτη κοορτής (retrospective cohort study)	ΗΚΓ U/S καρδιάς γενετικός έλεγχος	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ο επιπολασμός του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα σε ασθενείς με αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη που παρουσιάζουν καρδιακά προβλήματα είναι 20,3% με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στο γενικό πληθυσμό είναι 4,1%

	<p>Διερεύνηση πιο συγκεκριμένα στην υποομάδα αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Επιπολάσμο CTS σε σχέση με γενότυπο, καρδιακή αμυλοείδωση ,ηλικία και φύλο 2. Μελέτη CTS σαν παράγοντας κίνδυνου για καρδιακή αμυλοείδωση 3. Χρονική διάρκεια εμφάνισης CTS και καρδιακής αμυλοείδωσης 4. Προγνωστικό ρολό του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα 	<p>2)107 μη κληρονομική ATTR(ATTRwt) 3)196 AL αμυλοείδωση 4)69 άτομα με μετάλλαξη γονίδιου TTR</p> <p>Δεύτερη ομάδα είναι πληθυσμός 14,9 εκατομμύριων από μελέτη κοορτής.</p>		<p>σπινθηρογράφημα οστών (Bone tracer scintigraphy)</p> <p>Βιοψια καρδιακών ιστών με την μεθοδολογία Congo red staining αναλύση</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Σε ασθενείς με αμυλοείδωσης μονοκλωνικής αλυσίδας όσο και σε ασθενείς από αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη χωρίς καρδιακά προβλήματα το ποσοστό επιπολάσμου είναι συγκρίσιμο με αυτό του γενικού πληθυσμού. 3. Τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης του CTS στα 5-9 χρόνια πριν από τη διάγνωση ATTRh είναι 7,51 CI 95%, με απλά λόγα οι περιπτώσεις CTS είναι επταπλάσιες από τις αναμενόμενες περιπτώσεις για τον πληθυσμό αυτό. 4. Τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης του CTS στα 5-9 χρόνια πριν από τη διάγνωση ATTRwt είναι 17,4 με CI 95%, δηλαδή οι περιπτώσεις CTS που παρατηρούνται είναι 17 φορές περισσότερες από τις αναμενόμενες περιπτώσεις για τον πληθυσμό. 5. Στους ασθενείς με ATTRh, ιστορικό με χειρουργείο CTS είναι δυνατός προγνωστικός παράγοντας για μεταγενέστερο καρδιακό πρόβλημα (καρδιακής αμυλοείδωσης) με θετική προγνωστική αξία 92,0% CI 95%. 6. Το CTS σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ATTR (HR 2.12, 95% CI 0.99–4.53)
<p>(Ravi F, et al., 2021) ΗΠΑ</p>	<p>Διερεύνηση τις αθροιστικής επίπτωσης της αμυλοείδωσης μετά από χειρουργείο CTS. Δημιουργία ενός προγνωστικού μοντέλου για την αμυλοείδωση μετά από το χειρουργείο CTS.</p>	<p>89.981 ασθενείς από το εθνικό μητρώο Veteran health administration.</p> <p>Ενήλικες ≥ 18 ετών που έχουν κάνει CTS χειρουργείο</p>	<p>Αναδρομική μελέτη κοορτής (retrospective cohort study)</p>	<p>ICD Διεθνής κώδικας Ταξινόμηση Νοσημάτων</p> <p>Ανασκόπηση ιατρικού φακέλου(Veteran health administration)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αθροιστική επίπτωση της αμυλοείδωσης μετά από χειρουργείο CTS 0,25% στα 5 χρόνια, 0,55% στα 10 χρόνια, 0,80% στα 15 χρόνια. 2. Από σύνολο 82,740 ασθενών που έκαναν χειρουργείο CTS και δεν είχαν διαγνωστεί ακόμα με ΚΑ, ποσοστό 0,3% (n=256) διαγνώστηκε με αμυλοείδωση και το 80% (n=205) διαγνώστηκε με ΚΑ από αμυλοείδωση σε \bar{x} =3,7 χρόνια μετά το χειρουργείο. 3. Ασθενείς χωρίς διάγνωση αμυλοείδωσης μετά το χειρουργείο CTS, με ποσοστό 12%

					<p>($n=10063$) διαγνώστηκε με ΚΑ που δεν οφειλόταν σε αμυλοείδωση.</p> <p>4. ποσοστό 46% ($n=142$) ασθενών με αμυλοείδωση μετά από χειρουργείο CTS απεβίωσαν σε διάστημα 6,4 χρόνια, ενώ αντίστοιχα στον πληθυσμό χωρίς αμυλοείδωση το ποσοστό ανέρχεται στο 18% ($n=16433$)</p> <p>5. Σχετικός κίνδυνος στους άνδρες βρέθηκε 3,68 ($p=0.0017$)</p> <p>6. Σχετικός κίνδυνος στους ασθενείς με CTS και στα 2 χέρια βρέθηκε 2,05 ($p=0.0001$)</p> <p>7. Σχετικός κίνδυνος στους ασθενείς με διάγνωση CA από αμυλοείδωση βρέθηκε 4,68 ($p=0.0001$)</p>
--	--	--	--	--	---

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα στην έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης. Η αναζήτηση με προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και απόρριψης ανέδειξε οκτώ μελέτες. Όλες οι μελέτες που μελετήθηκαν ανέδειξαν ότι το 16% με 33% των ασθενών με διάγνωση CA είχαν πρόωμη διάγνωση CTS (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Karam et al., 2019; Lauppe et al., 2021; Milandri et al., 2020; Sperry et al., 2018; Sugiura et al., 2021) (Ravi F, et al., 2021). Η μοναδική μελέτη που έδειξε μεγαλύτερο ποσοστό που έφτανε στο 73% (Karam et al., 2019) αφορούσε ασθενείς που είχαν αμυλοείδωση, αλλά δεν είχαν αναπτύξει CA. Σε προηγούμενη ανασκόπηση (Donnelly et al., 2019) παρουσιάζονται παρόμοια ποσοστά: 16% - 40% από τα άτομα με καρδιακή αμυλοείδωση είχαν ως πρόωμη διάγνωση CTS. Στην ίδια ανασκόπηση (Donnelly et al., 2019) αναφέρεται ότι το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα που εμφανίζεται και στα δύο χέρια σε συνδυασμό με ιστορικό αμυλοείδωσης, βηματοδότη, κολπική μαρμαρυγή, συμπτώματα ΚΑ ή/και στένωση σπονδυλικής στήλης πρέπει να διερευνώνται για CA. Επιπλέον, οι Milandri et al., (2020) βρήκαν ότι ο επιπολασμός του CTS σε ασθενείς με διάγνωση CA ανέρχεται στο 20,3%, ενώ στο γενικό πληθυσμό το σύνδρομο CTS ανέρχεται στο 4,1%, κάτι που υποδεικνύει ότι στον πληθυσμό της CA το ποσοστό εμφάνισης του CTS είναι τετραπλάσιο. Η ίδια ερευνητική ομάδα (Milandri et al., 2020) μελέτησε το CTS και ως προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης CA με την προγνωστική αξία να βρίσκεται στο 92%.

Ακολούθως αυτή η συστηματική μελέτη εντόπισε τον χρόνο πρόωμης εμφάνισης του συνδρόμου CTS πριν από την διάγνωση καρδιακής αμυλοείδωσης. Στις μελέτες (Itzhaki Ben Zadok et al., 2020; Karam et al., 2019; Lauppe et al., 2021; Milandri et al., 2020; Nakagawa et al., 2016; Sugiura et al., 2021) (Ravi F, et al., 2021) ο χρόνος εμφάνιση ανέρχεται στα τέσσερα με εννέα χρόνια πριν από την διάγνωση της CA. Βέβαια ανάλογα της αίτιας που προκαλεί την CA ο χρόνος διαφοροποιείται, χωρίς να είναι σταθερός. Στην μελέτη των Sugiura et al., (2021) ποσοστό 19% των ασθενών με θετική βιοψία αμυλοείδων κατά το χειρουργείο CTS, ανέπτυξε CA εντός ενός χρόνου. Αυτό αναδεικνύει την πολυπλοκότητα εντοπισμού του ακριβούς χρόνου ανάπτυξη της CA. Επιπλέον, στην μελέτη (Milandri et al., 2020) εντοπίστηκε η επίπτωση ανάπτυξη CTS στα πέντε με εννέα χρόνια πριν από την διάγνωση της αμυλοείδωσης όπου ανέρχεται στο

7,51. Στην μελέτη (Nakagawa et al., 2016) μελετήθηκε και ο χρόνος εμφάνισης καρδιακών συμπτωμάτων που ήταν πολύ μικρότερος από τον χρόνο εμφάνισης CTS οπότε και καταγράφηκε. Δύο χρόνια πριν από την διάγνωση της αμυλοείδωσης, εμφανίζονται τα καρδιακά συμπτώματα ενώ το CTS εμφανίζεται επτά χρόνια νωρίτερα. Αναφορικά με τα προαναφερόμενα δεδομένα φαίνεται ότι το CTS να είναι ένα σημαντικό πρώιμο σύμπτωμα το οποίο εμφανίζεται αρκετά γρηγορά. Ο συνδυασμός με άλλα κλινικά συμπτώματα απαιτεί την διερεύνηση για CA.

Η σωστή αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CA καθώς και ο έγκαιρος χρόνος διάγνωσης μειώνουν τα ποσοστά θνησιμότητας αφού σε μελέτες αναγνωρίζεται ότι η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική στα πρώιμα στάδια της νόσου (Donnelly et al., 2019). Ακόμη, στην μελέτη των Bistola et al., (2021) αναφέρεται η πρόγνωση των ασθενών με διάγνωση AL-CA είναι στους έξι μήνες, ενώ στη ATTR-CA ανέρχεται στον ένα χρόνο μετά την εμφάνιση καρδιακών συμπτωμάτων. Σκοπός είναι η έγκαιρη διάγνωση πριν από την ανάπτυξη CA ή και συστημικής αμυλοείδωσης για την ορθή αντιμετώπιση με της ενδεδειγμένες θεραπείες. Τέλος στην συστηματική ανασκόπηση δύο μελέτες αναφέρθηκαν στην θνητότητα (Ravi F, et al., 2021),(Milandri et al., 2020) αναφέροντας ότι ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με CTS και διάγνωση CA είναι δύο φορές πιο αυξημένος. Για τους ασθενείς με CA ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας ανέρχεται στο 4,68 κάτι που υποδεικνύει ότι η νόσος έχει δυσμενή έκβαση (Laupre et al., 2021).

Η καρδιακή αμυλοείδωση συγκαταλέγεται στα νοσήματα που χρήζουν διεπιστημονικής προσέγγισης, αφού τα συμπτώματα καθώς και οι κλινικές εκδηλώσεις χρήζουν αξιολόγησης και θεραπείας από πολλές ειδικότητες γιατρών και επαγγελματιών υγείας. Επίσης, η διεπιστημονική προσέγγιση έχει συνδεθεί με την αυξημένη ικανοποίηση ασθενών (Bumma, et al., 2022). Όπως αναφέρουν οι (Bumma, et al., 2022) δίνοντας ένα ενδεικτικό πρόγραμμα για την προσέγγιση CA, πρέπει να πλαισιώνεται από νευρολόγο, αιματολόγο, καρδιολόγο, νεφρολόγο, φυσιοθεραπευτή, νοσηλεύτη καθώς και έναν επαγγελματία υγείας στην ερευνά. Η σημαντικότητα της διεπιστημονικής ομάδας πηγάζει από το γεγονός ότι τα προηγούμενα χρόνια με την ανοργάνωτη προσέγγιση καθώς και την αντιμετώπιση συμπτωμάτων από κάθε ειδικότητα ξεχωριστά καθιστούσαν ανέφικτη την διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης, σαν αποτέλεσμα η αργοπορημένη διάγνωση και ποσοστό θνησιμότητας 28% στα 5 χρόνια σε ασθενείς με

καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (Gonzalez-Lopez et al., 2022). Η διεπιστημονική ομάδα θα έπρεπε να είναι αναγκαία σε μια εποχή που η ιατρική και νοσηλευτική επιστήμη επενδύει στην ειδίκευση του κάθε επαγγελματία υγείας. Ποιοτικά δεδομένα από ΗΠΑ για την διερεύνηση στις καλύτερες πρακτικές των κέντρων αμυλοείδωσης, το 33% των συμμετεχόντων ανέφερε την διεπιστημονική ομάδα ως μια καλή πρακτική, ενώ το 47% αναφέρει την ειδίκευση του προσωπικού (Nativi-Nicolau et al., 2021). Μέσα από αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ξεκάθαρα μια θετική στάση που πρέπει να αξιολογηθεί για υιοθέτησης της στο σύνολο των κάλων πρακτικών άσκησης των επαγγελματιών που αφορούν την υγεία.

6.1 Περιορισμοί μελέτης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει μερικούς περιορισμούς. Αρχικά, διενεργήθηκε αναζήτηση και επιλογή άρθρων από ένα μελετητή. Επιπρόσθετα, μελέτες που δεν ήταν στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα, ή δεν ήταν διαθέσιμες σε ολόκληρη μορφή αποκλείστηκαν. Ενδέχεται να μη μελετήθηκαν και να μη συμπεριλήφθηκαν σημαντικά δεδομένα. Η αναζήτηση λόγω περιορισμένου χρόνου έγινε σε δύο βάσεις δεδομένων και αυτό μπορεί να στερήσει σημαντικές πηγές δεδομένων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν κάποια σημαντικά δεδομένα για την κλινική πρακτική, αλλά κάθε ερμηνεία και γενίκευση αποτελεσμάτων της συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Πίνακας 2: Αξιολόγηση Μεθοδολογικής Αξιολόγησης

<i>EPHPP RISK OF BIAS CRITERIA</i>							
Μεθοδολογική αξιολόγηση μελετών που επιλέγηκαν	Μεροληψία επιλογής (SELECTION BIAS)	Σχεδιασμός μελέτης (STUDY DESIGN)	Συγχυτικοί παράγοντες	Απόκρυψη (BLINDING)	Μεθοδολογία συλλογής δεδομένων (DATA COLLECTION METHODS)	Απόσυρση (WITHDRAWALS AND DROP-OUTS)	Τελική Βαθμολόγηση
(Sugiura et al., 2021)	Moderate Μέτρια	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή
(Sperry et al., 2018)	Weak Αδύναμη	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Weak Αδύναμη	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Weak Αδύναμη
(Lauppe et al., 2021)	Moderate Μέτρια	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή
(Nakagawa et al., 2016)	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Weak Αδύναμη	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια

(Itzhaki Ben Zadok et al., 2020)	Moderate Μέτρια	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή
(Milandri et al., 2020)	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή
(Karam et al., 2019)	Moderate Μέτρια	Moderate Μέτρια	Weak Αδύναμη	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια
(Ravi F, et al., 2021)	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια	Weak Αδύναμη	Moderate Μέτρια	Strong Ισχυρή	Strong Ισχυρή	Moderate Μέτρια

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έγκαιρη διάγνωση της CA φαίνεται να είναι εφικτή. Η μελέτη και ο καθορισμός των σημαντικών πρώιμων συμπτωμάτων όπως το CTS, καθώς και η δημιουργία ενός καθολικού προφίλ που θα δίνει την υποψία στον κάθε επαγγελματία υγείας για την διερεύνηση τη CA είναι σε εξέλιξη. Όταν αυτό καταστεί εφικτό, θα επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση και θα λαμβάνεται έγκαιρα η σωστή θεραπευτική προσέγγιση. Τέλος, φαίνεται να είναι εφικτή η επίτευξη καλύτερης πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση, όπως και η βελτίωση του επιπέδου της ποιότητας ζωής που έχουν οι ασθενείς.

7.1 Εισηγήσεις

Η Καρδιακή αμυλοείδωση είναι ένα επίκαιρο θέμα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα λόγω της πολυπλοκότητας που εμφανίζει η νόσος. Σημαντικό είναι να δημιουργηθεί ένα εθνικό μητρώο για την Κύπρο ώστε να είναι εύκολα προσβάσιμες οι πληροφορίες για μελέτη από τους επιστήμονες. Αυτό θα βοηθήσει στη εύκολη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών. Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση και τα σεμινάρια πρέπει ενταχθούν στον κλινικό χώρο για την ενημέρωση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Τέλος η δημιουργία ενός καθολικού προφίλ που θα δίνει την υποψία στον κάθε επαγγελματία υγείας για την διερεύνηση τη CA μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση και στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adam, R. D., Coriu, D., Jercan, A., Bădeliță, S., Popescu, B. A., Damy, T., & Jurcuț, R. (2021). Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. In *ESC Heart Failure* (Vol. 8, Issue 4, pp. 2380–2396). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
2. Antonopoulos, A. S., Panagiotopoulos, I., Kouroutzoglou, A., Koutsis, G., Toskas, P., Lazaros, G., Toutouzas, K., Tousoulis, D., Tsioufis, K., & Vlachopoulos, C. (2022). Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 24(9), 1677–1696. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2589>
3. Bay, K., Gustafsson, F., Maiborg, M., Bagger-Bahnsen, A., Strand, A. M., Pilgaard, T., & Poulsen, S. H. (2022). Suspicion, screening, and diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic literature review. In *ESC Heart Failure* (Vol. 9, Issue 3, pp. 1524–1541). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13884>
4. Bistola, V., Parissis, J., Foukarakis, E., Valsamaki, P. N., Anastasakis, A., Koutsis, G., Efthimiadis, G., & Kastritis, E. (2021). Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 26, Issue 4, pp. 861–879). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10062-w>
5. Bumma, N., Kahwash, R., Parikh, S. V., Isfort, M., Freimer, M., Vallakati, A., Redder, E., Campbell, C. M., Sharma, N., Efebera, Y., & Stino, A. (2022). Multidisciplinary amyloidosis care in the era of personalized medicine. *Frontiers in neurology*, 13, 935936. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.935936>
6. Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>
7. Dardiotis, E., Andreou, S., Aloizou, A. M., Panayiotou, E., Siokas, V., Ioannou, M. N., Vounou, E., Christodoulou, K., Tanteles, G. A., Michaelides, D., & Kyriakides, T. (2020). The frequency of central nervous system complications in the Cypriot cohort of ATTRV30M neuropathy transplanted patients. *Neurological Sciences*, 41(5), 1163–1170. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04176-9>
8. Dardiotis, E., Koutsou, P., Papanicolaou, E. Z., Vonta, I., Kladi, A., Vassilopoulos, D., Hadjigeorgiou, G., Christodoulou, K., & Kyriakides, T. (2009). Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid*, 16(1), 32–37. <https://doi.org/10.1080/13506120802676948>
9. Dispenzieri, A., Coelho, T., Conceição, I., Waddington-Cruz, M., Wixner, J., Kristen, A. v., Rapezzi, C., Planté-Bordeneuve, V., Gonzalez-Moreno, J., Maurer, M. S., Grogan, M., Chapman, D., Amass, L., Pavia, P. G., Tarnev, I., Costello, J. G., Briseno, M. A. G. D., Schmidt, H., Drachman, B., ... Kaufmann, H. (2022). Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02359-w>
10. Dohrn, M. F., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Geber, C., Grether, N., Hagenacker, T., Hund, E., Sachau, J., Schilling, M., Schmidt, J., Schulte-Mattler, W., Sommer, C., Weiler, M., Wunderlich, G., &

- Hahn, K. (2021). Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. In *Journal of Neurology* (Vol. 268, Issue 10, pp. 3610–3625). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09962-6>
11. Donnelly, J. P., Hanna, M., Sperry, B. W., & Seitz, W. H. (2019). Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. In *Journal of Hand Surgery* (Vol. 44, Issue 10, pp. 868–876). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.06.016>
 12. Escolano-Lozano, F., Barreiros, A. P., Birklein, F., & Geber, C. (2018). Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. *Brain and Behavior*, 8(1). <https://doi.org/10.1002/brb3.889>
 13. Gertz, M. A., & Dispenzieri, A. (2020). Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*, 324(1), 79–89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>
 14. Gertz, M., Adams, D., Ando, Y., Beirão, J. M., Bokhari, S., Coelho, T., Comenzo, R. L., Damy, T., Dorbala, S., Drachman, B. M., Fontana, M., Gillmore, J. D., Grogan, M., Hawkins, P. N., Lousada, I., Kristen, A. v., Ruberg, F. L., Suhr, O. B., Maurer, M. S., ... Merlini, G. (2020). Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
 15. Gonzalez-Lopez, E., Escobar-Lopez, L., Obici, L., Saturi, G., Bezard, M., Saith, S. E., AbouEzzeddine, O. F., Mussinelli, R., Gagliardi, C., Kharoubi, M., Griffin, J. M., Dispenzieri, A., Vilches, S., Perlini, S., Longhi, S., Oghina, S., Rivas, A., Grogan, M., Maurer, M. S., ... Garcia-Pavia, P. (2022). Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC: CardioOncology*, 4(4), 442–454. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.007>
 16. Hänselmann, A., Berliner, D., Bauersachs, J., & Bavendiek, U. (2022). Cardiac amyloidosis—interdisciplinary approach to diagnosis and therapy. *Herz*, 47(4), 324–331. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05122-w>
 17. Itzhaki Ben Zadok, O., Abelow, A., Vaxman, I., Eisen, A., Iakobishvili, Z., Sagie, A., Kornowski, R., & Vaturi, M. (2020). Prior Carpal Tunnel Syndrome and Early Concomitant Echocardiographic Findings Among Patients With Cardiac Amyloidosis. *Journal of Cardiac Failure*, 26(11), 909–916. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.06.009>
 18. Karam, C., Dimitrova, D., Christ, M., & Heitner, S. B. (2019). Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis. *Neurology: Clinical Practice*, 9(4), 309–313. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000640>
 19. Koike, H., Okumura, T., Murohara, T., & Katsuno, M. (2021). Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis. In *Cardiology and Therapy* (Vol. 10, Issue 2, pp. 289–311). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00222-w>
 20. Lauppe, R. E., Liseth Hansen, J., Gerdesköld, C., Rozenbaum, M. H., Strand, A. M., Vakevainen, M., Kuusisto, J., Gude, E., Gustafsson, F., & Gustav Smith, J. (2021). Nationwide prevalence and characteristics of transthyretin amyloid cardiomyopathy in Sweden. *Open Heart*, 8(2). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001755>

21. Law, S., & Gillmore, J. D. (2022). When to Suspect and How to Approach a Diagnosis of Amyloidosis. *American Journal of Medicine*, 135, S2–S8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.004>
22. Law, S., Bezar, M., Petrie, A., Chacko, L., Cohen, O. C., Ravichandran, S., Ogunbiyi, O., Kharoubi, M., Ganeshanathan, S., Ganeshanathan, S., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Wechalekar, A., Martinez-Naharro, A., Lachmann, H. J., Whelan, C. J., Hutt, D. F., Hawkins, P. N., Damy, T., Fontana, M., ... Gillmore, J. D. (2022). Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*, 43(27), 2622–2632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac259>
23. Lin, X., Yaras, A., Vera-Llonch, M., Baranwal, N., Biber, J., Brown, D., Vogt, B., & Karam, C. (2021). Rate of neuropathic progression in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and other peripheral neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02094-y>
24. Milandri, A., Farioli, A., Gagliardi, C., Longhi, S., Salvi, F., Curti, S., Foffi, S., Caponetti, A. G., Lorenzini, M., Ferlini, A., Rimessi, P., Mattioli, S., Violante, F. S., & Rapezzi, C. (2020). Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *European Journal of Heart Failure*, 22(3), 507–515. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1742>
25. Nakagawa, M., Sekijima, Y., Yazaki, M., Tojo, K., Yoshinaga, T., Doden, T., Koyama, J., Yanagisawa, S., & Ikeda, S. I. (2016). Carpal tunnel syndrome: A common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*, 23(1), 58–63. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1135792>
26. Nativi-Nicolau, J., Sarswat, N., Fajardo, J., Finkel, M., Abdulsattar, Y., Castaño, A., Klein, L., & Haddad-Angulo, A. (2021). Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 15. <https://doi.org/10.1177/11795468211015230>
27. Palladini, G., Milani, P., & Merlini, G. (2020). *Management of AL amyloidosis in 2020*. www.clinicaltrials.gov
28. Ravi F, S., Srdjan, K., Eleanor , M., Berger K, S., Michael , S., Steven L, P., & Angelo B, L. (2021). Diagnosing Systemic Amyloidosis Presenting as Carpal Tunnel Syndrome. *The Journal Of Bone & Joint Surgery*, 1284-1294.
29. Rossi, M., Varrà, G. G., Porcari, A., Saro, R., Pagura, L., Lalario, A., Dore, F., Bussani, R., Sinagra, G., & Merlo, M. (2022). Re-Definition of the Epidemiology of Cardiac Amyloidosis. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071566>
30. Sperry, B. W., Reyes, B. A., Ikram, A., Donnelly, J. P., Phelan, D., Jaber, W. A., Shapiro, D., Evans, P. J., Maschke, S., Kilpatrick, S. E., Tan, C. D., Rodriguez, E. R., Monteiro, C., Tang, W. H. W., Kelly, J. W., Seitz, W. H., & Hanna, M. (2018). Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(17), 2040–2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
31. Sugiura, K., Kozuki, H., Ueba, H., Kubo, T., Ochi, Y., Baba, Y., Miyagawa, K., Noguchi, T., Hirota, T., Yamasaki, N., Wada, N., Nakashima, J., Murakami, I., Ikeuchi, M., & Kitaoka, H. (2021). Tenosynovial and Cardiac

Transthyretin Amyloidosis in Japanese Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *Circulation Reports*, 3(6), 338–344. <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-21-0046>

32. Vaxman, I., & Gertz, M. (2020). When to suspect a diagnosis of amyloidosis. In *Acta Haematologica* (Vol. 143, Issue 4, pp. 304–311). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000506617>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Τίτλος παραρτήματος