

## **WSTĘP - AMYLOIDOZY JAKO CHOROBY RZADKIE**

Amyloidozy to grupa ponad 30 różnorodnych i interdyscyplinarnych chorób o etiologii nowotworowej, zapalnej lub uwarunkowanej genetycznie, których wspólną cechą jest pozakomórkowe odkładanie się w tkankach różnych narządów patologicznej substancji białkowej nazywanej amyloidem. Ten początkowo bezobjawowy i często trwający latami proces prowadzi do niewydolności zajętych organów, najczęściej serca lub nerek, i może być przyczyną śmierci pacjenta.

Głównym celem monografii, którą mamy przyjemność Państwu przedstawić, jest przybliżenie polskim lekarzom oraz diagnostom różnych specjalności zasad rozpoznawania, różnicowania i leczenia amyloidoz. W naszej opinii potrzeba takiej pozycji edukacyjnej na polskim rynku wydawniczym wynika z faktu, że amyloidozy należą do chorób rzadkich, a poza jednym wyjątkiem spełniają kryteria chorób ultrarzadkich. **Zgodnie z najczęściej stosowanymi definicjami za chorobę rzadką uważa się taką, która dotyczy nie więcej niż jednej osoby na 2000 osób w populacji, natomiast choroba ultraradka maksymalnie jednej na 50 000 osób. Liczbę różnych chorób rzadkich ocenia się obecnie na 6-8 tysięcy, a łącznie mogą one dotyczyć nawet 2,5-3 milionów ludzi w Polsce.** Niestety, zanim te osoby usłyszą prawidłową diagnozę, zwykle odbywają tak zwaną odyseję diagnostyczną, która może trwać latami, czyli odwiedzają kolejno różnych lekarzy i ośrodki medyczne, próbując znaleźć odpowiedź na pytanie, na co chorują i jak mogą się leczyć.

Obecnie jesteśmy świadkami ogromnego przełomu zarówno w rozpoznawaniu, jak i leczeniu wielu chorób rzadkich, do czego w znacznym stopniu przyczyniły się rozwój diagnostyki genetycznej i opracowanie wielu innowacyjnych terapii celowanych. Ponadto w Polsce i Unii Europejskiej powstają różne inicjatywy prawne i organizacyjne, które powinny stopniowo poprawić sytuację pacjentów z chorobami rzadkimi. W 2021 roku w naszym kraju uchwalono Plan dla Chorób Rzadkich, czyli ważny rządowy dokument służący wprowadzeniu zmian systemowych, które mają skrócić długą drogę do diagnozy, a także wspierać działalność ośrodków eksperckich zajmujących się leczeniem chorób rzadkich.

Aby usprawnić proces rozpoznawania i leczenia chorób rzadkich, takich jak amyloidozy, w Polsce konieczne jest jednak spełnienie kilku warunków. Po pierwsze i najważniejsze, potrzebny jest personel medyczny o odpowiedniej wiedzy specjalistycznej i chcący ją stosować w praktyce klinicznej. Ten warunek wydaje się już częściowo spełniony. Od 2017 roku w ramach stowarzyszenia Polskie Konsorcjum Szpiczakowe ([www.pmc.edu.pl](http://www.pmc.edu.pl)) działa Polska Sieć Amyloidozy, czyli interdyscyplinarna grupa lekarzy specjalistów, diagnostów i naukowców zainteresowanych poprawą diagnostyki i terapii amyloidoz w naszym kraju. Polska Sieć Amyloidozy zajmuje się między innymi propagowaniem wiedzy na temat amyloidoz poprzez organizowanie dorocznych konferencji (Interdyscyplinarna Konferencja Amyloidoza) oraz za pośrednictwem strony internetowej ([www.amyloidoza.edu.pl](http://www.amyloidoza.edu.pl)). Wielu Członków Polskiej Sieci Amyloidozy jest także Współautorami niniejszej monografii.

Drugim niezbędnym warunkiem jest powstanie centrów klinicznych z zapleczem specjalistycznym, w których możliwe jest diagnozowanie i leczenie amyloidoz. Nie muszą to być odrębne ośrodki medyczne; bardziej celowe wydaje się zorganizowanie odpowiednich struktur współpracy interdyscyplinarnej w wieloprofilowych szpitalach specjalistycznych.

Obecnie pracujemy nad utworzeniem Centrum Amyloidozy, opierając się na klinikach i zakładach naukowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w ramach Centrum Doskonałości WUM ds. Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych, czyli platformy ułatwiającej powstanie takich inicjatyw. Celem Polskiej Sieci Amyloidozy jest także stymulacja rozwoju innych ośrodków zajmujących się diagnostyką i terapią amyloidozy w Polsce oraz współpraca z renomowanymi zagranicznymi centrami amyloidozy.

Na obecnym etapie najważniejszym zadaniem pozostaje jednak upowszechnienie wiedzy o amyloidozach w środowisku medycznym oraz wytworzenie świadomości istnienia tych chorób wśród potencjalnych pacjentów. Temu przede wszystkim ma służyć niniejsza monografia. Chcielibyśmy przyczynić się do tego, aby „odyseja diagnostyczna” chorych na amyloidozy trwała jak najkrócej i kończyła się precyzyjnym rozpoznaniem oraz zastosowaniem celowanego i dostępnego w Polsce leczenia.

**Krzysztof Jamroziak, Bartosz Puła, Piotr Pruszczyk**

## **CHARAKTERYSTYKA I RÓŻNICOWANIE AMYLOIDOZY**

### **KLASYFIKACJA AMYLOIDÓZ I PODSTAWY DIAGNOSTYKI RÓŻNICOWEJ**

**Krzysztof Jamroziak, Bartosz Puła**

#### **DEFINICJA I KLASYFIKACJA AMYLOIDÓZ**

Amyloidozy to złożona grupa rzadkich chorób, których objawy są konsekwencją miejscowego lub uogólnionego odkładania w przestrzeni pozakomórkowej tkanek i narządów złogów w postaci włóknikowych białek amyloidowych (amyloid fibril proteins). Powstają one wskutek wadliwego składowania białek. Stopień oraz rodzaj zajętych narządów definiują obraz kliniczny amyloidozy.

Złogi amyloidu tworzone są przez sztywne, stabilne i nierozgałęziające się włókna amyloidowe o długości nawet kilku mikrometrów i średnicy jedynie około 10 nm. Barwią się one czerwienią Kongo i w świetle spolaryzowanym charakteryzują się zielonym, żółtym lub pomarańczowym świeceniem, co wykorzystuje się w diagnostyce histopatologicznej. Włókna amyloidowe tworzą strukturę przestrzenną  $\beta$ , co daje typowy obraz dyfrakcyjny promieniowania rentgenowskiego. Niezależnie od białka tworzącego złogi amyloidu cechują się one porównywalnymi właściwościami. Dopiero identyfikacja chemiczna rodzaju prekursorów białkowych pozwala na określenie molekularnego podłoża choroby. Jest to możliwe dopiero przy zastosowaniu takich metod, jak badanie immunohistochemiczne, Western Blot czy spektrometria mas. Zwiększenie czułości oraz specyficzności badania można osiągnąć poprzez mikrodysekcję laserową złogów amyloidu z tkanki, immunodetekcję złogów w mikroskopii elektronowej czy sekwencjonowanie białka amyloidowego. Są to metody pozwalające na tak zwane typowanie amyloidu, czyli określenie jego białka prekursorowego.

Znaczne zróżnicowanie amyloidoz wymaga stosowania precyzyjnej terminologii. Należy zauważyć, że część używanych w warunkach klinicznych i literaturze medycznej nazw

amyloidoz (np. amyloidoza pierwotna, wtórna, dziedziczna, rodzinna, starcza) nie jest jednoznaczna biologicznie, co może utrudniać współpracę między klinicystami różnych specjalizacji oraz komplikować sposób przekazywania informacji chorym i ich bliskim. Historycznie wprowadzenie tych terminów wynikało z rzadkości występowania poszczególnych typów amyloidozy, zróżnicowanego obrazu klinicznego i niepełnej wiedzy o ich patogenezie.

Obecnie obowiązuje ujednolicone nazewnictwo Międzynarodowego Towarzystwa Amyloidozy (ISA, International Society of Amyloidosis), które podlega aktualizacji co 2 lata. Podstawą do umieszczenia białka amyloidowego na liście włóknikowych białek amyloidowych ISA (International Society of Amyloidosis Nomenclature List) jest jego pełna, opublikowana w recenzowanym czasopiśmie naukowym charakterystyka chemiczna. Znajdują się na niej wyłącznie białka tworzące złogi amyloidu zewnątrzkomórkowo oraz takie, których potencjał amyloidogenny został potwierdzony *in vivo*.

Po aktualizacji ISA z 2018 roku na liście znajduje się obecnie 36 białek (tab. 1.1.1).

Czternaście białek powoduje rozwój amyloidoz układowych (systemowych), 19 prowadzi wyłącznie do form ograniczonych (zlokalizowanych) narządowo, natomiast 3 białka mogą się przyczyniać do rozwoju amyloidozy zarówno zlokalizowanej, jak i systemowej. Amyloidozy stwierdza się również u zwierząt, w przypadku których wyróżniono 10 typów amyloidoz. Dziewięć białek prekursorowych, które są patogenne u zwierząt, powoduje również rozwój choroby u ludzi. Jedynie prekursor alfa-S2-kazeiny (α-S2-casein) prowadzi do rozwoju amyloidozy wyłącznie u krów.

—

Na liście ISA nie umieszczono białek amyloidopodobnych, formujących agregaty wewnątrzkomórkowe (m.in. ciała Lewy'ego, agregaty alfa-synukleiny; ciała Huntingтона - agregaty poliglutaminowej formy huntingtyny; ciała Hirano - agregaty aktyny oraz jej kompleksów z innymi białkami; ciała Collinsa — agregaty neuroserpiny), które odgrywają rolę przede wszystkim w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. Część z tych białek może wykazywać cechy amyloidopodobne.

## **NAZEWNICTWO WŁÓKNIKOWYCH BIAŁEK AMYLOIDOWYCH**

Zgodnie z przyjętymi zasadami nazwa każdego włóknikowego białka amyloidowego jest zbudowana z dwóch członów: początkowej litery „A” (od amyloid) oraz przyrostka pochodzącego od nazwy białka prekursorowego lub macierzystego (tab. 1.1.1).

Przykładowo, włóknikowe białko amyloidowe powstałe z lekkich łańcuchów immunoglobulinowych określa się jako białko amyloidowe AL (od amyloid light chain). Z tego względu chorobę, w której dochodzi do odkładania białka AL, nazywa się amyloidozą łańcuchów lekkich immunoglobulin (amyloidoza AL, amyloid light-chain amyloidosis).

Podobnie w przypadku białka prekursorowego, którym jest transtyretyna (TTR, transthyretin), amyloid określa się jako ATTR, a chorobę nazywa się amyloidozą transtyretynową (amyloidoza ATTR, amyloid transthyretin amyloidosis). Dodatkowo w przypadku amyloidoz dziedzicznych (np. ATTR), warianty mutacyjne poszczególnych białek amyloidowych powinny być nazywane zgodnie z występującą w nich zmianą aminokwasową (substytucją lub delecją), na przykład ATTRV30M lub ALys/56T (tab. 1.1.1). W przypadku raportowania wariantów poszczególnych włóknikowych białek amyloidowych powinno się podawać zmianę sekwencji w odniesieniu do odpowiedniej sekwencji referencyjnej - nukleotydowej, jeżeli została poznana, lub aminokwasowej. Do określania zmiany struktury aminokwasowej zaleca się używanie jednoliterowych skrótów aminokwasów.

## **NAZEWNICTWO AMYLOIDOZ**

Nazwa danej amyloidozy wywodzi się od nazwy włóknikowego białka amyloidowego, które powoduje rozwój zespołu objawów.

Przykładowo, nazwa amyloidozy AA (dawniej nazywanej amyloidozą wtórną), rozwijającej się w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych na tle infekcyjnym lub autoimmunologicznym, pochodzi od jednego z białek ostrej fazy, białka surowiczego amyloidu A (SAA, serum amyloid A), które jest prekursorem złogów amyloidu w tej chorobie.

**W przypadku amyloidoz ATTR, w których prekursorem amyloidu jest TTR, wyróżnia się dwa typy choroby.**

**W pierwszym z nich, dawniej nazywanym amyloidozą starczą (SSA, senile systemic amyloidosis), prekursorem amyloidu jest prawidłowe białko TTR, a więc chorobę określa się jako amyloidozę ATTR typu dzikiego (wild type), w skrócie - amyloidozę ATTRwt.**

**Drugą - dziedziczną — postać amyloidozy ATTR powoduje mutacja genu TTR. Tę postać amyloidozy określano zbiorczo jako amyloidoza ATTR typu zmutowanego (ATTRm, amyloid transthyretin amyloidosis mutated). Termin ten jednak, po uwzględnieniu uwag chorych, został zamieniony w zaleceniach ISA na amyloidozę ATTR typu wariant (ATTRv, amyloid transthyretin amyloidosis variant). W przypadkach z określonym rodzajem mutacji genu TTR zaleca się uzupełnianie nazwy choroby o dane definiujące zmianę struktury aminokwasowej.**

**Na przykład najczęstszy typ amyloidozy ATTRv określa się jako ATTRV30M. Warto również zwrócić uwagę, że stosowane czasami wymiennie pojęcia amyloidozy dziedzicznej (hereditary amyloidosis) oraz amyloidozy rodzinnej (familial amyloidosis) nie są ze sobą tożsame. W obu przypadkach choroba ma podłoże genetyczne, najczęściej związane z pojedynczą mutacją genową, jednak termin amyloidoza dziedziczna powinien być stosowany, wyłącznie gdy patogenna mutacja jest zlokalizowana bezpośrednio w genie kodującym włóknikowe białko amyloidowe. Przykładem amyloidozy dziedzicznej jest amyloidoza ATTRm.**

Termin amyloidoza rodzinna określa natomiast sytuację, gdy patogenna mutacja występuje w genie innym niż gen kodujący prekursorowe włóknikowe białko amyloidowe. Przykładami amyloidozy rodzinnej są niektóre postaci amyloidoz AA będące wynikiem występowania rodzinnej postaci gorączki śródziemnomorskiej.

W literaturze oraz praktyce klinicznej spotyka się wiele określeń jednostek chorobowych lub zespołów związanych z odkładaniem włóknikowych białek amyloidowych, które powstały, zanim dokonano prawidłowej charakteryzacji prekursorów złogów amyloidu. Nazwy tych jednostek chorobowych zdefiniowano na podstawie dominujących objawów klinicznych wynikających z tego, które narządy zostały zajęte przez złogi amyloidu.

Przykładowo, dziedziczna amyloidoza ATTR jest opisywana w literaturze jako rodzinna polineuropatia amyloidowa typu I lub typu II (FAP, familial amyloid polyneuropathy type I or type II), rodzinna kardiomiopatia amyloidowa (familial amyloid cardiomyopathy), amyloidoza opon mózgowo-rdzeniowych (leptomeningeal amyloidosis) oraz rodzinna amyloidoza oczu i opon mózgowo-rdzeniowych (FOLMA, familial oculoleptomeningeal amyloidosis). Zalecane

jest jednak zaprzestanie używania powyższych nazw i stosowanie terminów opartych na identyfikacji patogennego białka.

Terminem, który również nie powinien być stosowany, jest amyloidoza starcza (SSA), odnosząca się do postaci wywołanej przez odkładanie się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej TTR typu dzikiego. Prawidłową i zalecaną nazwą jest w tym wypadku amyloidoza ATTR typu dzikiego (ATTRwt). Wyjątek stanowi termin rodzinna polineuropatia amyloidowa (FAP) z uwagi na powszechne stosowanie tego terminu w literaturze neurologicznej. Zaleca się jednak, by jej nazwę podawano zawsze w połączeniu z ATTR (ATTR-FAP).

Niezmiernie rzadko stwierdza się jatrogenną amyloidozę ATTR, która może wystąpić w sytuacji, gdy biorcy wątroby przeszczepiono narząd od dawcy z dziedziczną amyloidozą ATTR.

Kolejną kwestią jest określanie amyloidozy AL jako amyloidozy pierwotnej lub wtórnej do szpiczaka plazmocytozy oraz amyloidozy AA jako amyloidozy wtórnej. Obecnie nie zaleca się stosowania powyższych terminów ze względu na ich niejednoznaczny charakter. Powinny być wyodrębniane jako osobne jednostki chorobowe. W przypadku wystąpienia obu chorób można ustalić rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy z towarzyszącą amyloidozą AL. W amyloidozie układowej (systemowej) źródło amyloidu jest oddalone od miejsca składowania, a białka włóknkowe są transportowane do miejsc docelowych przez układ sercowo-naczyniowy. Ten rodzaj choroby dotyczy na przykład sytuacji, gdy przeciwciała monoklonalne powstające w szpiku kostnym czy TTR syntetyzowana w wątrobie odkładają się w sercu. Amyloidoza zlokalizowana występuje, gdy białko włóknkowe jest wytwarzane i odkładane w tym samym miejscu. Powoduje ją głównie amyloid AL, wydzielany przez plazmocyty osadzone w uszkodzonych tkankach. Choroba nie daje objawów ogólnych, a częste są miejscowe nawroty, co odróżnia ją od amyloidozy układowej.

## **PODSUMOWANIE**

Zasady nazewnictwa opierają się na określeniu rodzaju białka prekursorowego (tzw. typowanie amyloidu) powodującego powstanie amyloidu u danego chorego. Prawidłowe typowanie amyloidu, poza znaczeniem dla nazewnictwa, jest również kluczowym elementem diagnostyki różnicowej amyloidoz, a błędne rozpoznanie amyloidozy może prowadzić do błędów terapeutycznych.

Na przykład amyloidoza AL oraz amyloidoza ATTR są trudne do różnicowania w przypadku izolowanego zajęcia mięśnia sercowego ze względu na porównywalną manifestację kliniczną. Powszechne stosowanie ujednoliconego i precyzyjnego nazewnictwa amyloidoz może być istotnym ułatwieniem zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych.

# AMYLOIDOZA TRANSTYRETYNOWA, POSTAĆ DZIEDZICZNA

## PATOGENEZA, EPIDEMIOLOGIA I OBRAZ KLINICZNY

**Mariusz Stasiołek, Mariola Świderek-Matysiak**

### WSTĘP

Amyloidoza transtyretynowa (ATTR, amyloid transthyretin amyloidosis) jest chorobą, której objawy są wynikiem odkładania się w przestrzeni pozakomórkowej tkanek i narządów włókienek amyloidowych powstających na skutek wadliwego składowania transtyretyny (TTR, transthyretin) w postaci złogów amyloidu TTR (ATTR).

### Wyróżnia się dwa podstawowe typy amyloidozy ATTR.

**W pierwszym z nich prekursorem amyloidu jest prawidłowe białko TTR.** Z tego względu wcześniejsze opisowe określenie tego typu choroby - amyloidoza starcza zostało w ujednoliconej nomenklaturze, rekomendowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo Amyloidozy (ISA, International Society of Amyloidosis), zamienione na termin amyloidoza ATTR typu dzikiego (ATTRwt, ATTR wild type).

### **Drugi typ amyloidozy ATTR to postać dziedziczna, związana z występowaniem amyloidogennych mutacji genu TTR.**

Pochodzące od dominującego fenotypu klinicznego tej choroby określenia, takie jak rodzinna polineuropatia amyloidowa czy też rodzinna kardiomiopatia amyloidowa, zostały obecnie zastąpione zbiorczym terminem dziedziczna amyloidoza ATTR. Używany do niedawna termin amyloidoza ATTR typu zmutowanego został zamieniony w zaleceniach ISA na amyloidoza ATTR typu wariant (ATTRV, ATTR variant). W przypadkach z określonym rodzajem mutacji genu TTR zaleca się uzupełnianie nazwy choroby o dane definiujące zmianę struktury aminokwasowej.

### **Stosowane jest również rozszerzenie nazwy amyloidozy o charakterystykę dominującego fenotypu klinicznego, np. amyloidoza ATTRv z polineuropatią.**

W niektórych opracowaniach wyodrębnia się dodatkowo nabytą amyloidozę ATTR po przeszczepieniu wątroby typu domino. Jest to choroba rozwijająca się u biorców przeszczepu wątroby pozyskanej od chorych na amyloidozę ATTRv. Ze względu na brak dostępności innych narządów do przeszczepienia od lat 90. XX wieku u ponad 1000 pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby wykorzystano organy od dawców z amyloidozą ATTRv, które poza produkcją wariantu TTR były sprawne funkcjonalnie. U części tych osób z upływem lat obserwuje się kliniczne objawy amyloidozy ATTR.

## EPIDEMIOLOGIA

Endemiczne występowanie dziedzicznej amyloidozy ATTR zostało opisane po raz pierwszy w Portugalii, a następnie w innych krajach, takich jak Japonia, Szwecja czy Brazylia. Współczynnik chorobowości amyloidozy ATTRv w regionach endemicznych ocenia się średnio na około 1/1000 mieszkańców, a największa jego wartość (ok. 1,6/1000) charakteryzuje północną Portugalię. Stopniowy rozwój wiedzy na temat choroby, a także wdrażanie nowych technik diagnostycznych i dostępność nowoczesnych terapii sprawiły, że z czasem zaczęto rozpoznawać coraz więcej przypadków amyloidozy ATTRv, w tym spoza regionów występowania endemicznego.

**Ciągle jednak brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych, a na podstawie dostępnych informacji liczbę chorych na amyloidozę ATTRv na świecie ocenia się obecnie na około 50 000. W grupie tej około 10 000 stanowią osoby z dominującymi objawami polineuropatii.**

Podane wartości trzeba interpretować ostrożnie, mając na uwadze zróżnicowaną penetrację mutacji genu TTR, a także różne nasilenie i tempo progresji niektórych prezentacji klinicznych. Czynniki te mogą w istotny sposób utrudniać identyfikację wielu przypadków amyloidozy ATTRv, zwłaszcza w regionach nieendemicznych, u osób bez dodatniego wywiadu rodzinnego. Sytuacja ta sprawia, że amyloidoza ATTRv prawdopodobnie w znacznej części przypadków pozostaje nierozpoznana.

## PATOGENEZA

Transtyretyna jest białkiem o wielkości 55 kDa, posiadającym strukturę tetrameru, składającego się z identycznych podjednostek o wielkości 127 aminokwasów. W warunkach fizjologicznych TTR występuje przede wszystkim w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym.

Białko to jest produkowane głównie przez wątrobę (95%), ale jego wytwarzanie następuje również w splocie naczyńiówkowym, błonie barwnikowej siatkówki, części wewnątrzwydzielniczej trzustki (komórki alfa wysp Langerhansa), a także w małych ilościach między innymi w sercu, mięśniach szkieletowych, śledzionie, szyszynce, komórkach wewnątrzwydzielniczych żołądka (m.in. produkujących grelinę), trofoblaście, pęcherzyku żółtkowym.

Nazwa białka pochodzi od jego najlepiej poznanej funkcji fizjologicznej, czyli funkcji transportera tyroksyny i retinolu. W starszej literaturze spotyka się również określenie prealbumina wiążąca tyroksynę. Znajdująca się w osoczu TTR pochodzi w przeważającej większości (90%) z wątroby i wiąże około 15% całkowitej tyroksyny. Transport retinolu przez TTR odbywa się dzięki tworzeniu kompleksu z białkiem wiążącym retinol. Co interesujące, większość obecnej w krążeniu obwodowym TTR pozostaje niezwiązana ze znanym ligandem, a w związku z tym nie pełni oczywistej funkcji transportowej. W płynie mózgowo-rdzeniowym TTR stanowi około 25% całkowitej zawartości białka i jest podstawowym transporterem tyroksyny. Poza rolę transportową TTR wykazuje też aktywność proteolityczną, której znaczenie sugeruje się między innymi w przemianach neuroprzekazników (np. neuropeptydu Y) czy też białka Aβ. Sugeruje się także wpływ TTR na funkcję komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Dodatkowo uważa się, że prawidłowa aktywność TTR może mieć znaczenie protekcyjne w przypadku chorób neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera czy ostre niedokrwienie mózgu.

Odrębne i nie w pełni poznane zagadnienie stanowią mechanizm powstawania ATTR i jego znaczenie patofizjologiczne. Dotychczas uzyskane dane wskazują, że tetramer TTR jest strukturą stabilną, a istotnym elementem procesu powstawania włókienek amyloidowych jest jego dysocjacja, która umożliwia nieprawidłowe składanie uwolnionych monomerów i tworzenie konformacji strukturalnych sprzyjających agregacji (struktura B-kartki). Daje to początek kaskadowemu procesowi, w którym przekształcone podjednostki TTR oligomeryzują, tworząc najpierw rozpuszczalne, a potem nierozpuszczalne agregaty i amyloidowe struktury włókienkowe. Przypuszczalne mechanizmy uszkodzenia tkanek przez złogi ATTR obejmują: mechaniczne zaburzenia organizacji i struktury macierzy pozakomórkowej, rozerwanie błon komórkowych, inicjację reakcji zapalnych, zaburzenia perfuzji tkankowej z następowymi uszkodzeniami hipoksemicznymi. Co bardzo ważne, badania eksperymentalne wskazują, że w niektórych postaciach amyloidozy ATTR najbardziej toksycznymi dla komórek elementami przedstawionego łańcucha polimeryzacji mogą być nie wykształcone już włókienka amyloidu, ale produkty pośrednie, czyli monomery i małe oligomery TTR.

Interesującym aspektem jest lokalizacja złogów ATTR. Gromadzenie amyloidu obserwuje się w narządach, w których synteza białka prekursorowego (TTR) nie następuje lub jest znikoma, między innymi w sercu, nerwach obwodowych, nerkach, ciele szklistym, przewodzie pokarmowym, skórze, strukturach łącznotkankowych.

Depozyty takie nie są natomiast typowe dla wątroby (poza ścianami naczyń), będącej głównym źródłem TTR w organizmie. Sytuacja taka może wskazywać na kluczową rolę czynników specyficznych tkankowo i narządowo w inicjacji rozpadu tetramery TTR i propagacji kaskady polimeryzacyjnej prowadzącej do powstania złogów ATTR.

W przypadku nerwów obwodowych jednym z wczesnych etapów procesu patologicznego wydaje się być uszkodzenie bariery krew-nerw. Kolejnym z istotnych procesów może być następująca w narządach docelowych enzymatyczna obróbka proteolityczna białka prekursorowego, która destabilizuje jego strukturę i prowadzi do produkcji amyloidogennych fragmentów peptydowych identyfikowanych w złogach amyloidowych w niektórych postaciach amyloidozy ATTRv i amyloidozy ATTRwt.

Choć dysocjacja tetramery i agregacja monomerów mogą następować także w przypadku dzikiej formy TTR, efektem większości mutacji genu TTR jest produkt białkowy charakteryzujący się większą niestabilnością, tendencją do nieprawidłowego składania i wytwarzania włókienek amyloidowych. Co ciekawe, morfologia dojrzałych włókienek ATTR może się różnić pomiędzy poszczególnymi mutacjami, z czym wiążą się potencjalny odmienny mechanizm i nasilenie uszkodzeń w tkankach docelowych.

Bez względu na pochodzenie od formy dzikiej czy też wariantu białka TTR, gromadzenie złogów ATTR rozpoczyna się na lata przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych choroby, co ma poważne implikacje kliniczne i decyduje o konieczności jak najwcześniejszego ustalenia rozpoznania.

## **PODŁOŻE GENETYCZNE**

Dziedziczenie w amyloidozie ATTRv ma charakter autosomalny dominujący, związany z punktową mutacją genu TTR znajdującego się na chromosomie 18. Szczegółowa wiedza na temat podłoża genetycznego choroby ulega ciągłemu rozwojowi. Opisywane są kolejne mutacje i związane z nimi warianty białkowe. Aktualizowany na bieżąco rejestr mutacji i fenotypów amyloidoz dziedzicznych zawiera obecnie informacje na temat blisko 150 mutacji



genu TTR, dla których w przeważającej większości zgłoszono amyloidogenny wariant białkowy [www.amyloidosismutations.com].

Znamiennym dla amyloidozy ATTRv zjawiskiem jest zależność fenotypu klinicznego od wariantu genetycznego występującego u konkretnego pacjenta. Większość mutacji genu TTR skutkuje tak zwanym fenotypem neuropatycznym lub mieszanym, jednak w przypadku części mutacji choroba objawia się izolowanymi lub wyraźnie dominującymi objawami kardiologicznymi. Bardzo istotną rolę odgrywa również duża heterogenność stopnia penetracji poszczególnych mutacji. Parametr ten kształtuje się często odmiennie w konkretnych obszarach endemicznych i nieendemicznych, a w wielu wypadkach nie został jeszcze dobrze scharakteryzowany. Ze względu na przeważającą częstość występowania oraz kluczowe znaczenie kliniczne w wielu opracowaniach stosuje się graficzną skalę korelacji genetyczno-fenotypowej, obrazującą stopień nasilenia objawów neurologicznych i kardiologicznych związanych z poszczególnymi mutacjami genu TTR (ryc. 3.1.1).

Spośród stwierdzanych dotychczas nieprawidłowości genetycznych w amyloidozie ATTRv najczęstsza jest mutacja Val30Met (V30M) związana z fenotypem neuropatycznym. Odpowiada ona za około 50% zdiagnozowanych przypadków choroby. Trzeba jednak podkreślić, że częstość występowania poszczególnych mutacji kształtuje się odmiennie w zależności od obszaru geograficznego i populacji. Mutacja Val30Met dominuje u chorych w Portugalii, Hiszpanii, Francji, Szwecji i Japonii. Natomiast w Stanach Zjednoczonych pierwsze miejsce zajmuje związana z kardiomiopatią mutacja Val122Ile (V122I). Uważa się, że jest ona obecna u około 3,5% Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, co oznacza 1,5 mln nosicieli allelu tylko w samych Stanach Zjednoczonych. Mutacja ta charakteryzuje się niepełną penetracją kliniczną i często bardzo późnym (60.-80. rż.) wystąpieniem objawów kardiologicznych, co decyduje o potencjalnie dużej liczbie nierozpoznanych przypadków.

Oprócz przedstawionej wcześniej korelacji genotypowo-fenotypowej o obrazie klinicznym amyloidozy ATTRv mogą decydować dodatkowe zmienne związane z wiekiem i płcią, a także interakcje genowe i wpływ czynników pozagenetycznych, w tym środowiskowych. Przemawia za tym między innymi odmiennosc fenotypu klinicznego „klasycznych” przypadków ATTRv Val30Met z regionów endemicznych Portugalii i Japonii w porównaniu z chorymi z tą samą mutacją pochodzącymi z ognisk endemicznych w Szwecji i z obszarów nieendemicznych.

**U części rodzin z amyloidozą ATTRv obserwuje się też zjawisko antycypacji, wyrażone najsilniej w sytuacji dziedziczenia od matki przez męskiego potomka, podczas gdy dziedziczenie przez córkę od ojca wydaje się powodować w tym zakresie efekt przeciwny. Większość stwierdzanych przypadków amyloidozy ATTRv wiąże się z mutacją heterozygotyczną, znane są jednak przypadki homozygotyczne, jak również heterozygoty złożonej. Także tego typu różnice podłoża genetycznego mogą mieć wpływ na prezentację kliniczną choroby u poszczególnych pacjentów.**

## **OBRAZ KLINICZNY**

**Amyloidozę ATTRv należy postrzegać jako chorobę wieloukładową, o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Spektrum objawów obejmuje zaburzenia ze strony obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, dysfunkcję autonomiczną, nieprawidłowości kardiologiczne, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, nieprawidłową funkcję**

**nerek, objawy okulistyczne i cechy uszkodzenia innych struktur i narządów wynikające z akumulacji złogów ATTR, takie jak objawy zespołu cieśni nadgarstka czy też stenozy kanału kręgowego.**

**Większość mutacji genu TTR wiąże się klinicznie z mieszanym zespołem objawów, obejmującym zarówno nieprawidłowości neurologiczne, jak i kardiologiczne, z różnorodnym zestawem dodatkowych prezentacji.**

Bardzo istotne jest zrozumienie, że nawet u chorych z wyraźnie dominującymi objawami ze strony jednego układu proces patologiczny ma charakter ogólnoustrojowy i na różnych etapach choroby można się spodziewać wystąpienia nieprawidłowości także ze strony innych narządów. Istotna heterogenność dotyczy też czasu wystąpienia pierwszych objawów amyloidozy ATTRv. Długofalowe dane, pozyskiwane sukcesywnie w ramach wieloośrodkowego badania obserwacyjnego THAOS (Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), wskazują, że mediana wieku pierwszej prezentacji klinicznej ATTRv to około 40. rok życia. Parametr ten różni się jednak znacznie w zależności od mutacji leżącej u podstaw choroby (w przypadku mutacji Val30Met objawy występują wcześniej w porównaniu z innymi mutacjami 34. vs. 55. rż.), a także obszaru geograficznego. Warto zaznaczyć, że istotne różnice w obrazie klinicznym występują również pomiędzy amyloidozą ATTRv i amyloidozą ATTRwt, którą omówiono w rozdziale 4. Podstawowe informacje na temat objawów zajęcia poszczególnych układów i narządów w przebiegu amyloidozy ATTRv zebrano w tabeli 3.1.1.

**Bez względu na fenotyp kliniczny chorzy na amyloidozę ATTRv doświadczają znacznego obniżenia jakości życia. W przypadku braku włączenia odpowiedniego leczenia choroba postępuje nieuchronnie, a w jej późnych fazach obraz kliniczny jest zdominowany przez ciężkie zaburzenia motoryki jelit z biegunką i zaburzeniami wchłaniania, kacheksję, zaawansowaną neuropatię ze znacznym stopniem niepełnosprawności, poważne zaburzenia kardiologiczne i zaawansowaną dysautonomię z niedociśnieniem ortostatycznym. W naturalnym przebiegu amyloidozy ATTRv zgon pacjenta następuje typowo po kilku do kilkunastu lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby.**

Poniżej omówiono bardziej szczegółowo podstawowe prezentacje kliniczne amyloidozy ATTRv.

Tabela 3.1.1. Zestawienie najczęstszych objawów klinicznych w zależności od miejsca odkładania złogów ATTR u chorych na amyloidozę ATTRV (na podstawie: Conceição i wsp. 2016; Gertz i wsp. 2020; Kaku, Berk 2019). Specyficzne narządowo zaburzenia związane z dysfunkcją autonomiczną zostały wymienione w sekcjach dotyczących odpowiednich narządów/układów.

Miejsce gromadzenia ATTR	Podstawowe objawy
Obwodowy układ nerwowy (część somatyczna)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wstępujące symetryczne zaburzenia czucia powierzchniowego, a także zaburzenia czucia głębokiego i wibracji</li><li>• Postępujące zaburzenia chodu i siły mięśniowej</li><li>• Ból neuropatyczny</li></ul>

Obwodowy układ nerwowy (część autonomiczna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedociśnienie ortostatyczne</li> <li>• Zaburzenia funkcji seksualnych</li> <li>• Zaburzenia motoryki pęcherza moczowego</li> <li>• Zaburzenia wydzielania potu</li> </ul>
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloki przewodzenia</li> <li>• Kardiomiopatia zastoinowa</li> <li>• Zaburzenia rytmu serca</li> <li>• Niedomykalność zastawkowa</li> <li>• Przerost ściany mięśnia sercowego z zachowaną frakcją wyrzutową</li> </ul>
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nudności i wymioty</li> <li>• Wczesne uczucie sytości</li> <li>• Biegunka</li> <li>• Zaparcia</li> <li>• Naprzemienne biegunka i zaparcia</li> <li>• Nieuzasadniona utrata masy ciała</li> </ul>
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria</li> <li>• Niewydolność nerek</li> </ul>
Oko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół suchego oka</li> <li>• Złogi ATTR w tęczówce i torebce soczewki</li> <li>• Zmętnienie ciała szklistego</li> <li>• Jaskra</li> <li>• Nieprawidłowości naczyń spojówki</li> <li>• Nieprawidłowości źrenic</li> </ul>
Ośrodkowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy krwotoku śródczaszkowego</li> <li>• Encefalopatia</li> <li>• Postępujące otępienie</li> <li>• Ataksja</li> <li>• Napady drgawkowe</li> <li>• Niedowłady spastyczne</li> <li>• Niedosłuch</li> <li>• Przemijające objawy ogniskowe</li> </ul>
Układ mięśniowo-szkieletowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół cieśni nadgarstka (obustronny)</li> <li>• Objawy stenozy kanału kręgowego</li> <li>• Zerwanie ścięgna</li> <li>• Miopatia</li> </ul>

## Objawy neurologiczne - obwodowy układ nerwowy

Jeden z głównych elementów procesu patologicznego amyloidozy ATTRv stanowi postępujące uszkodzenie nerwów obwodowych. Zakres możliwych manifestacji klinicznych uszkodzenia obwodowego układu nerwowego jest bardzo obszerny. Objawy są niespecyficzne, cechują się zróżnicowanym charakterem i nasileniem, mogą się zmieniać w czasie i współwystępować w różnych kombinacjach, z nieprawidłowościami ze strony innych narządów.

Czas wystąpienia pierwszych objawów jest również bardzo zmienny i obejmuje szeroki zakres od 2. do 9. dekady życia.

W obszarach endemicznych podstawowa prezentacja kliniczna amyloidozy ATTRv ma charakter obwodowej polineuropatii cienkich włókien z dysautonomią. W początkowej fazie zaburzenia związane są z uszkodzeniem cienkich zmielinizowanych i niezmielinizowanych włókien odpowiedzialnych między innymi za odczuwanie bólu i temperatury. Objawy obejmują zazwyczaj zaburzenia czuciowe, w tym „odrętwienie”, spontaniczne bóle, parestezje, dysestezje, allodynię i hiperalgezję w obrębie stóp oraz objawy dysautonomii pod postacią zaburzeń funkcji układu pokarmowego (zaparcie, uporczywych biegunk, nudności i wymiotów), zaburzeń motoryki pęcherza i erekcji, niedociśnienia ortostatycznego.

Towarzyszą im także niespecyficzne objawy ogólne, takie jak nadmierne zmęczenie i utrata masy ciała. Może dochodzić również do tworzenia się trudno gojących ran i owrzodzeń stóp. Uszkodzenie aksonalne ma charakter postępujący i w ciągu kilku lat zajmuje proksymalne obszary kończyn dolnych i kończyny górne, uszkodzone zostają też większe zmielinizowane włókna czuciowe i ruchowe. Skutkuje to zaburzeniami czucia dotyku, wibracji i położenia, stopniowym zmniejszeniem sprawności ruchowej, postępującymi niedowładami kończyn i pogorszeniem chodu.

W obszarach nieendemicznych zaburzenia obwodowego układu nerwowego jedynie w około 1/3 przypadków przybierają postać obwodowej polineuropatii cienkich włókien. U pozostałych chorych opisywano między innymi: czuciowo-ruchową polineuropatię obwodową z arefleksją i deficytami czucia zarówno powierzchniowego, jak i głębokiego, wieloogniskową neuropatię z początkiem w kończynach górnych, izolowaną neuropatię ruchową, neuropatię ataktyczną. Heterogenna i często niespecyficzna prezentacja kliniczna amyloidozy ATTRv z polineuropatią stanowi znaczne wyzwanie diagnostyczne, zwłaszcza poza regionami endemicznymi, gdzie u większości pacjentów nie występuje dodatni wywiad rodzinny. W zależności od obrazu klinicznego do najczęstszych błędnych rozpoznań należą: idiopatyczna polineuropatia aksonalna, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zespół cieśni nadgarstka i stenoza kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym.

W celu ułatwienia i przyspieszenia rozpoznawania amyloidozy ATTRv z polineuropatią zaproponowano „wskaźnik podejrzenia” (suspicion index), oparty na obecności wiodących objawów polineuropatii i/lub dysautonomii oraz dodatkowych czynników ostrzegawczych, tak zwanych czerwonych flag (red flags). Zgodnie z opracowaniem w obszarach endemicznych podejrzenie rozwoju amyloidozy ATTRv powinny budzić objawy postępującej polineuropatii obwodowej lub dysfunkcji autonomicznej, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami, takimi jak: dodatni wywiad rodzinny, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia funkcji nerek, niewyjaśniona utrata masy ciała czy zmętnienie ciała szklistego.

**Poza regionami endemicznymi szczególnej czujności diagnostycznej wymagają pacjenci z szybko postępującą idiopatyczną czuciowo-ruchową polineuropatią aksonalną lub przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną o nietypowym przebiegu. W przypadku braku dodatniego wywiadu rodzinnego kluczowe**

znaczenie ma współistnienie nieprawidłowości funkcji autonomicznego układu nerwowego, w tym: zaburzeń jelitowych, objawów kardiologicznych, zaburzeń funkcji nerek, niewyjaśnionej utraty masy ciała, wczesnych zaburzeń chodu, zmętnienia ciała szklistego, a także obecność obustronnego zespołu cieśni nadgarstka.

## **Objawy neurologiczne - ośrodkowy układ nerwowy**

Akumulacja amyloidu w oponie miękkiej i pajęczej, a także w ścianach naczyń ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do rozwoju tak zwanej oponowej formy amyloidozy ATTRv (leptomeningeal ATTRv). Ze względu na stwierdzane współistnienie złogów amyloidu w ciele szklistym w niektórych przypadkach stosuje się również określenie oczno-oponowa forma ATTRv (oculoleptomeningeal ATTRv). Jest to rzadka postać amyloidozy, związana niejednokrotnie ze specyficznymi mutacjami genu TTR, takimi jak Ala25Thr czy Tyr69His. Jednak objawy typowe dla oponowej formy choroby obserwuje się również w przypadku wariantów o szerszym zakresie prezentacji klinicznej, w tym Val30Met. Oponowa postać amyloidozy ATTRv cechuje się skłonnością do krwotoków śródczaszkowych i postępującą dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego. Może przebiegać z objawami narastającego otępienia, wodogłowia, ataksji, spastycznymi niedowładami, utratą słuchu, napadami drgawkowymi, a także ostrymi, przemijającymi objawami ogniskowymi przypominającymi incydenty udarowe. Odrębnym, bardzo istotnym aspektem wpływu amyloidozy ATTRv na ośrodkowy układ nerwowy są udary mózgu wtórne do zaburzeń rytmu i dysfunkcji mechanicznej serca, będących wynikiem odkładania złogów amyloidowych w mięśniu sercowym.

## **Objawy kardiologiczne**

Fenotyp kardiomiopatyczny jest typową manifestacją kliniczną amyloidozy ATTRwt i właśnie tacy chorzy stanowią najbardziej liczną grupę wśród pacjentów z amyloidozą ATTR z kardiomiopatią. Natomiast w amyloidozie ATTRv kardiomiopatia jest podstawową formą prezentacji klinicznej tylko w przypadku niektórych mutacji genu TTR, takich jak Val122Ile czy Ile68Leu.

Czas wystąpienia pierwszych objawów kardiologicznych i ich zależność od płci kształtują się różnie u chorych z odmiennymi mutacjami genu TTR. Bez względu na wariant genetyczny akumulacja złogów ATTR w mięśniu sercowym pozostaje zwykle przez dłuższy czas bez- lub skąpoobjawowa.

**Proces patologiczny prowadzi jednak nieuchronnie do postępującego pogrubienia ścian obu komór serca, dysfunkcji rozkurczowej i zastoinowej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Dochodzi też do zaburzeń przewodzenia i rytmu serca.**

**Co istotne, amyloidoza z kardiomiopatią charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem powstania skrzepliny śródsercowej, nawet przy obecności rytmu zatokowego.**

**Rokowanie chorych na amyloidozę ATTR, u których rozpoznano niewydolność serca, jest bardzo poważne, a medianę czasu przeżycia ocenia się na 2,5-3,5 roku.**

Najczęstszymi objawami zajęcia mięśnia sercowego w przebiegu amyloidozy ATTRV są: duszność o charakterze orthopnoe, napadowe zaburzenia oddychania w nocy, zmęczenie, nietolerancja wysiłku, zawroty głowy, omdlenia, kołatania serca, a także objawy będące wynikiem migotania przedsionków, powikłań zatorowych i retencji płynów. Tak jak

wspomniano, objawom kardiologicznym mogą towarzyszyć nieprawidłowości ze strony innych narządów i układów, w tym objawy neurologiczne, żołądkowo-jelitowe czy cechy dysautonomii o różnym nasileniu.

Nawet w przypadku mutacji genu TTR związanych z dominującym fenotypem kardiologicznym cechy neuropatii stwierdza się u kilkudziesięciu procent chorych. Na szczególną uwagę zasługuje współistnienie obustronnego zespołu cieśni nadgarstka lub stenozy kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym. Te występujące powszechnie w populacji ogólnej schorzenia mogą być pierwszą manifestacją amyloidozy ATTR i poprzedzać wystąpienie objawów kardiologicznych o kilka lat.

## **DIAGNOSTYKA, OCENA ZAAWANSOWANIA I ROKOWANIA**

**Marta Lipowska**

### **WSTĘP**

Ustalenie rozpoznania amyloidozy ATTRV jest trudne z uwagi na jej rzadkie występowanie, złożony obraz kliniczny oraz częsty brak dodatniego wywiadu rodzinnego, wynikający z niepełnej penetracji zmutowanej formy genu i późnego występowania choroby.

Polineuropatia ma charakter postępujący powoli i w początkowym okresie mogą nie występować charakterystyczne „czerwone flagi”, które powinny nasunąć klinicyście konieczność różnicowania z amyloidozą ATTRV. Najczęstsze nieprawidłowo ustalone rozpoznania to: idiopatyczna polineuropatia aksonalna, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia w przebiegu choroby układowej, dziedziczna polineuropatia z kręgu choroby Charcota-Mariego-Tootha czy polineuropatia cukrzycowa.

**Po wysunięciu podejrzenia amyloidozy ATTRV diagnostyka jest prosta i opiera się przede wszystkim na badaniu genetycznym polegającym na sekwencjonowaniu genu kodującego transtyretynę - TTR. Pacjenta z podejrzeniem amyloidozy ATTRV należy skierować na diagnostykę genetyczną jak najszybciej, nie czekając na wyniki innych badań diagnostycznych. Uzyskanie potwierdzenia rozpoznania w badaniu genetycznym jest niezbędne ze względu na dalsze decyzje dotyczące terapii, gdyż niektóre metody leczenia wymagają potwierdzenia mutacji w genie TTR. Ponadto niektóre mutacje genu TTR są związane z określonymi fenotypami klinicznymi (neuropatyczny, kardiologiczny czy mieszany) i mogą dostarczyć informacji o dalszym przebiegu choroby i rokowaniu.**

W diagnostyce amyloidozy istotną rolę odgrywa biopsja z barwieniem pobranego materiału w kierunku amyloidu, która ma również znaczenie w przypadku ATTRV. Biopsję powinno się wykonywać z intencją poszukiwania amyloidu oraz jego ewentualnego typowania. Ważny jest również wybór miejsca biopsji - optymalna wydaje się biopsja zajętego narządu, ale ponieważ amyloidoza ATTRV jest chorobą systemową, amyloid może być obecny w wielu tkankach i narządach. Wobec tego rekomenduje się biopsje mało inwazyjne, takie jak biopsje tkanki tłuszczowej powłok jamy brzusznej czy ślinianki jamy ustnej. Wykonuje się też biopsje śluzówki przewodu pokarmowego bądź obwodowego nerwu czuciowego. Z uwagi na fakt, że potwierdzeniem amyloidozy ATTR jest i tak badanie genetyczne, w większości przypadków nie wydaje się konieczne dążenie do typowania amyloidu w biopsji, jako że są to metody

wysokospecjalistyczne i o ograniczonej dostępności. Należy także zwrócić uwagę na fałszywie negatywne wyniki biopsji, będące skutkiem nierównomiernego rozkładu amyloidu w tkankach lub braku doświadczenia ośrodka badającego. Z obserwacji autorki wynika, że fałszywie negatywny wynik biopsji, na podstawie którego wykluczono amyloidozę, opóźniał o wiele miesięcy prawidłowe rozpoznanie. Dlatego jeszcze raz należy podkreślić wagę szybkiego kierowania pacjenta na badanie genetyczne.

Po ustaleniu rozpoznania niezbędne jest wykonanie omówionych poniżej badań, które określą stopień nasilenia uszkodzenia poszczególnych narządów.

## **BADANIA DIAGNOSTYCZNE**

### **Uszkodzenie nerwów obwodowych**

**Ocena kliniczna** - badanie neurologiczne określające nasilenie objawów ruchowych i czuciowych w zakresie wszystkich modalności czucia: bólu i temperatury (które zwykle pierwsze ulegają uszkodzeniu), dotyku czy czucia ułożenia. W ocenie stopnia nasilenia neuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv posługujemy się skalami według Coutinho i wsp. oraz skalą PND (Polyneuropathy Disability) przedstawionymi w tabeli 3.4.2 znajdującej się w rozdziale 3.4. Wykorzystywane są one do kwalifikacji chorego do określonego rodzaju leczenia lub badania klinicznego. Istnieją bardziej szczegółowe skale neurologiczne, takie jak skala NIS (Neurological Impairment Scale) i jej modyfikacje, ale ze względu na czasochłonność związaną z ich użyciem nie znajdują zastosowania w codziennej praktyce klinicznej i są ograniczone w zasadzie do badań klinicznych.

**Klasyczne badanie przewodzenia w nerwach obwodowych oraz elektromiografia** - wykazują zwykle typowy obraz symetrycznej ruchowo-czuciowej aksonopatii. Należy zwrócić uwagę, że w początkowym stadium tej neuropatii, kiedy zajęte są jedynie cienkie włókna i/lub włókna autonomiczne, klasyczne badanie neurograficzne daje wynik prawidłowy.

**Ocena uszkodzenia cienkich włókien przewodzących ból i temperaturę** - w tym wypadku dostępność badań dodatkowych jest znacznie ograniczona. W momencie opracowywania niniejszej monografii w Polsce nie było możliwości wykonywania biopsji skóry z oceną gęstości włókien nerwowych ani nie były dostępne standardowo żadne inne testy obiektywizujące uszkodzenie cienkich włókien.

**Ocena stopnia uszkodzenia włókien autonomicznych** - także tym wypadku dostępność badań dodatkowych jest istotnie ograniczona. Niektóre ośrodki wykonują ocenę zmienności rytmu zatokowego i ocenę skórnych potencjałów współczulnych. W czasie, gdy powstawała niniejsza książka, w Polsce nie były rutynowo dostępne badania metodą Sudoscan czy inne testy układu autonomicznego. U każdego chorego należy wykonać test w kierunku hipotonii ortostatycznej. Dostępne są również kwestionariusze oceniające układ autonomiczny, takie jak COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Scale-31) lub CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test). W codziennej praktyce klinicznej można stosować prosty test CADT (tab. 3.2.1). Skala CADT obejmuje główne objawy autonomiczne i stopień ich nasilenia. Pozwala na ocenę nasilenia objawów i ich monitorowanie. Z wyjątkiem oceny bezobjawowej hipotonii ortostatycznej, wykonuje się ją na podstawie wywiadu z pacjentem. Zmniejszenie punktacji w skali CADT (norma to 20 punktów dla mężczyzn i 16 punktów dla kobiet), po wykluczeniu innych przyczyn, świadczy o klinicznej dysautonomii.

## **Uszkodzenie serca**

W celu oceny uszkodzenia serca wykonuje się badanie ultrasonograficzne i/lub jądrowy rezonans magnetyczny serca, badanie elektrokardiograficzne (EKG), oznaczenie stężeń troponiny i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide). Badania oceniające uszkodzenie serca przedstawiono w innych rozdziałach niniejszej publikacji.

## **Uszkodzenie nerek**

Niewydolność nerek w przebiegu amyloidozy ATTRv jest zwykle późnym objawem lub nie występuje. Niemniej jednak niezbędna jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny, szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, estimated glomerular filtration rate), proteinurii i mikroalbuminurii.

## **Uszkodzenie narządu wzroku**

Z uwagi na możliwość rozwoju amyloidu w obrębie gałki ocznej, przede wszystkim obecności wtrętów amyloidowych w ciele szklistym, niezbędna jest systematyczna ocena okulistyczna.

## **Ocena stanu odżywienia**

W ocenie chorych na amyloidozę ATTRv posługujemy się zmodyfikowanym wskaźnikiem masy ciała (mBMI, modified body mass index), który koryguje efekt hipalbuminemii. Obliczenia mBMI dokonuje się, mnożąc wartość BMI [kg/m<sup>2</sup>] przez stężenie albumin [g/l].

**Wszystkie wymienione parametry należy okresowo monitorować, co pozwala na ocenę tempa postępu choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie. !!!!!**

# **LECZENIE**

**Marta Lipowska**

## **WSTĘP**

Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa jest chorobą wieloukładową, a więc wymaga zaangażowania specjalistów z różnych dziedzin. Ważne jest leczenie objawowe uszkodzeń z zakresu układu nerwowego, serca, narządu wzroku czy nerek. Z racji zajęcia układu pokarmowego w przebiegu dysautonomii oraz bezpośredniego uszkodzenia przewodu pokarmowego przez amyloid w procesie terapeutycznym istotna jest również rola gastrologa i dietetyka. W razie zaawansowanego uszkodzenia nerek lub serca należy rozważyć przeszczepienie tych narządów. Niniejszy rozdział koncentruje się na metodach terapii prowadzących do zahamowania lub spowolnienia postępu choroby.

Pierwsze próby terapii dotyczyły leczenia polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv, dlatego dane i doświadczenia dotyczące leczenia uszkodzenia nerwów obwodowych są



szersze. Obecnie prowadzone są badania oraz pojawiają się rejestracje terapii dla kardiomiopatii transtyretynowej, zwykle z zastosowaniem tych samych leków co w przypadku polineuropatii. Farmakoterapie wdrażane w przypadku kardiomiopatii transtyretynowej dotyczą zarówno postaci dziedzicznej (ATTRv), jak i typu dzikiego (ATTRwt).

## **PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY**

W wyniku przeszczepienia wątroby zmutowane białko TTR zostaje zastąpione przez prawidłową (dziką) formę TTR (wild-type). Przeszczepienie wątroby stanowiło pierwszą metodę leczenia przyczynowego dziedzicznej polineuropatii transtyretynowej i zostało wdrożone w latach 90. XX wieku. Do czasu wprowadzenia farmakoterapii stanowiło ono standard leczenia tej jednostki chorobowej.

Przeszczepienie wątroby wykonuje się u osób względnie młodych (do ok. 60. rz.) i we wczesnym stadium choroby. W późnych etapach choroby przeszczepienie wątroby nie odznaczało się wyraźną skutecznością i było obarczone dużym ryzykiem zgonu w okresie okołoperacyjnym. Po transplantacji wątroby obserwowano dalszy postęp choroby, szczególnie kardiomiopatii, co jest tłumaczone obecnością „ziaren/ognisk” amyloidu w sercu (seeds) i ich powiększaniem w związku z dalszym odkładaniem się amyloidu powstającego z transtyretyny wild-type. W tym samym mechanizmie, zwłaszcza w razie operacji w bardziej zaawansowanym stadium, obserwowano również dalszy postęp polineuropatii.

U chorych na amyloidozę ATTRv w przypadku zaawansowanej kardiomiopatii, przy braku obecności polineuropatii, wykonuje się złożone przeszczepienia wątroby i serca. W Polsce przeprowadzono kilka operacji przeszczepienia wątroby u chorych bez istotnej kardiomiopatii oraz jednoczesowego przeszczepienia wątroby i serca u chorych na amyloidozę ATTRv z kardiomiopatią.

## **TERAPIE STABILIZUJĄCE TTR**

W toku poszukiwania terapii chorych na amyloidozę ATTRv odkryto różne małe molekuly stabilizujące strukturę tetrameru TTR, ale jak na razie tylko kilka spośród nich stosuje się w praktyce klinicznej.

Jedną z nich jest tafamidis, który został zarejestrowany w Unii Europejskiej w 2011 roku we wskazaniu do leczenia polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv I stopnia (bez istotnych zaburzeń chodu). Tafamidis stosuje się doustnie, lek cechują dobrą biodostępność oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Badanie rejestracyjne tego leku, przeprowadzone u osób z polineuropatią I stopnia i mutacją V30M, wykazało istotne statystycznie zahamowanie lub spowolnienie progresji choroby u części pacjentów leczonych tafamidisem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Również dalsza obserwacja wskazuje na efekt spowalniający postęp choroby u części chorych, przy czym efekt ten jest bardziej widoczny u pacjentów, u których leczenie włączono we wczesnym jej stadium. W 2019 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration), a 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA, European Medicines Agency) zarejestrowały tafamidis do leczenia kardiomiopatii transtyretynowej, w postaci zarówno dziedzicznej, jak i nabytej. W chwili powstawania niniejszej monografii wciąż trwają negocjacje dotyczące refundacji tafamidisu w Polsce.

Drugim lekiem, którego stosowanie powoduje stabilizację cząsteczki TTR, jest diflunizal, należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Diflunizal wykazał się skutecznością w badaniu II/III fazy u pacjentów z polineuropatią w przebiegu amyloidozy ATTRv, wykazując spowolnienie postępu choroby w porównaniu z placebo. Ze względu na jego istotne działania niepożądane, typowe dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które prowadziły do zaprzestania leczenia u wielu chorych, oraz potencjalną dostępność bezpieczniejszych terapii nie jest to leczenie rekomendowane w pierwszej linii. Należy je natomiast rozważyć w przypadku braku dostępności terapii alternatywnych. Obecnie diflunizal jest dostępny w Polsce w ramach importu docelowego i ponieważ nie ma rejestracji w terapii chorych na amyloidozę ATTRV, stosuje się go w ramach leczenia off-label.

## **TERAPIE HAMUJĄCE SYNTEZĘ TTR**

W ostatnich latach pojawiły się dwa nowe leki, których interesujący mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy TTR — patisiran i inotersen. Zostały one rejestrowane w 2018 roku przez EMA w Unii Europejskiej do leczenia polineuropatii I i II stopnia w przebiegu amyloidozy ATTRv, a więc również bardziej zaawansowanych postaci choroby w porównaniu z tafamidisem.

Patisiran to cząsteczka małego interferującego RNA. Wiąże się ona z matrycowym RNA (mRNA) dla TTR, prowadząc do jego degradacji i uniemożliwiając syntezę białka TTR. Formułę leku stanowi kompleks lipidowy, mający za zadanie dotarcie do narządu docelowego, jakim jest wątroba. Patisiran podaje się dożylnie co 3 tygodnie. Lek ten wymaga premedykacji w postaci kortykosteroidów, preparatów antyhistaminowych oraz paracetamolu. Działania niepożądane związane są przede wszystkim z infuzją dożylną.

Inotersen należy do antysensownych oligonukleotydów i hamuje syntezę TTR poprzez wiązanie do mRNA. Lek ten stosuje się podskórnie raz w tygodniu. Istotne, ale rzadkie działania niepożądane inotersenu to małopłytkowość i kłębuszkowe zapalenie nerek. W związku z tym podczas terapii konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów czynności nerek.

Oba leki, patisiran oraz inotersen, wykazały skuteczność w leczeniu pacjentów z amyloidozą ATTRv z polineuropatią I i II stopnia, powodując zahamowanie, spowolnienie, a nawet poprawę w zakresie różnych parametrów choroby. Badania randomizowane, które stały się podstawą rejestracji obu cząsteczek, wykazały poprawę w porównaniu z placebo w odniesieniu do całego spektrum ocenianych parametrów neuropatii oraz testów jakości życia. Brakuje obecnie badań bezpośrednio porównujących skuteczność obu leków. Różnią się one sposobem podawania, wskazaniami do premedykacji oraz działaniami niepożądanymi, co może wpływać na wybór leczenia u poszczególnych chorych. Należy pamiętać, że w przypadku terapii hamujących syntezę TTR wymagana jest suplementacja witaminy A, ponieważ TTR transportuje białko wiążące retinol. Obecnie prowadzone są również badania oceniające wpływ długotrwałego obniżenia stężenia TTR na organizm ludzki. Aktualnie patisiran i inotersen nie są refundowane w Polsce.

## **TERAPIE HAMUJĄCE POSTĘP AMYLOIDOZY ATTRv - PODSUMOWANIE I ALGORYTM TERAPII**

Wszystkie przedstawione terapie, z wyjątkiem zastosowania diflunizalu, można traktować jako terapie pierwszoliniowe. Powinny być one wdrożone jak najwcześniej w przebiegu choroby, ponieważ hamują lub spowalniają postęp neuropatii, a w przypadku tafamidisu udowodniono również hamujący wpływ na rozwój kardiomiopatii, natomiast w niewielkim stopniu następuje poprawa (redukcja objawów). Pacjenci, u których zastosowano leczenie tafamidisem lub przeprowadzono przeszczepienie wątroby, w późniejszym okresie choroby (polineuropatia II stopnia) nie odnosili korzyści z tych terapii. W przypadku zastosowania terapii hamujących syntezę TTR - patisiranu i inotersenu - poprawa była zaś mniejsza niż u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w mniej zaawansowanej fazie choroby.

Obecnie, wobec dostępności farmakoterapii, przeszczepienie wątroby wydaje się tracić na znaczeniu w leczeniu chorych na amyloidozę ATTRv. Jest to związane również z ograniczoną dostępnością narządów do transplantacji oraz koniecznością przeprowadzania tych zabiegów przede wszystkim u pacjentów z chorobami wątroby, w przypadku których nie ma alternatywnej metody postępowania.

W ostatnich publikacjach porównujących pośrednio skuteczność leczenia polineuropatii tafamidisem i patisiraniem parametry oceniające nasilenie neuropatii oraz mBMI wskazywały na większą korzyść ze stosowania patisiranu. Patisiran i inotersen mają rejestrację w leczeniu nie tylko polineuropatii na wczesnym etapie, ale również postaci bardziej zaawansowanych (w II stopniu). Z kolei tafamidis to lek doustny, bezpieczny i dobrze tolerowany, który powinien być rozważany jako lek pierwszej linii stosowany na jak najwcześniejszym etapie choroby. Tafamidis został również zarejestrowany w leczeniu kardiomiopatii.

W czasie opracowywania niniejszej monografii opisane terapie farmakologiczne były w Polsce zarejestrowane, ale nier refundowane i trudno dostępne lub wręcz niedostępne dla chorych. Należy więc sądzić, że w praktyce wybór leczenia chorego na amyloidozę ATTRv będzie zależał w dużej mierze od dostępności danej terapii, a ponadto od zaawansowania choroby i wieku pacjenta (limit wieku przeszczepiania narządów).

## **OCENA ODPOWIEDZI I ROKOWANIE**

**Mariola Świderek-Matysiak, Mariusz Stasiołek**

### **METODY OCENY PROGRESJI CHOROBY**

Pacjent z rozpoznaną amyloidozą ATTRv powinien podlegać regularnej ocenie w celu kontroli progresji choroby. Ocena taka powinna być dokonywana co 6 miesięcy lub - w przypadku pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby - co 3 miesiące. Powinna ona obejmować badanie neurologiczne, w tym ocenę zaawansowania polineuropatii przy użyciu specjalistycznych skal, ale także kwestionariuszy oceny niesprawności. Początkowo do oceny zaawansowania zmian neuropatycznych w amyloidozie ATTRv zaadaptowano ogólną skalę NIS, która ocenia w systemie punktowym siłę mięśniową, odruchy i zaburzenia czucia. Dążono jednak do zastosowania bardziej precyzyjnego narzędzia, takiego, które umożliwiłoby ocenę nasilenia zmian neuropatycznych w krótszych okresach obserwacji.

W tym celu wykorzystywano skale: NIS-LL (NIS-Lower Limb) oceniającą zajęcie kończyn dolnych, NIS+7 uzupełnioną o badanie neurograficzne oraz ocenę wibracji i autonomicznej dysfunkcji, a także mNIS+7 (modified NIS+7), w której ocenę kliniczną wibracji zastąpiono standaryzowanym testem komputerowym.

**W codziennej praktyce klinicznej ocena zaburzeń autonomicznych jest istotnym elementem monitorowania progresji choroby i obejmuje występowanie takich objawów, jak: hipotonia oraz zaburzenia zwieraczy, erekcji i funkcji przewodu pokarmowego. Utrata masy ciała dotyczy około 30% chorych na amyloidozę ATTRV, w związku z czym wymagają oni regularnej oceny BMI. Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego nasilają się wraz z postępem choroby, a wystąpienie biegunek na jej wczesnym etapie jest złym czynnikiem prognostycznym. Ocena kardiologiczna obejmuje: EKG, echokardiografię, stężenia troponiny i NT-proBNP. Jest ona bardzo ważna, ponieważ powikłania kardiologiczne istotnie wpływają na rokowanie i są częstą przyczyną zgonu wśród pacjentów z amyloidozą ATTRV.**

Chorzy powinni mieć możliwość poddania się konsultacji okulistycznej, ponieważ wymagają oceny pod kątem występowania jaskry czy zespołu suchego oka (tab. 3.4.1).

### Metody ewaluacji postępu choroby u pacjentów z amyloidozą ATTRV

METODY OCENY	
<b>Objawy neurologiczne</b>	
Neuropatia autonomiczna	Hipotonia ortostatyczna, scyntygrafia MIBG, ocena zaburzeń rytmu serca, kwestionariusze: COMPASS, CADT
Neuropatia czuciowo-ruchowa	Badanie czucia bólu i temperatury, czucia powierzchownego, odruchów głębokich, ocena siły mięśniowej, NIS, kwestionariusze oceniające ból neuropatyczny, nasilenie parestezji, zaburzenia chodu
<b>Objawy pozaneurologiczne</b>	
Kardiologiczne	EKG, EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny serca, NT-proBNP, scyntygrafia DPD, PYP i HMDP, klasyfikacja NYHA
Oczne	Ocena ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, test Schirmera
Nerkowe	Białkomocz, eGFR
<b>Ogólny stan zdrowia</b>	Masa ciała pacjenta, wskaźnik masy ciała, kwestionariusze oceny jakości życia: SF-36 QOL, Norfolk QOL-DN

Tabela 3.4.2. Klasyfikacje zaawansowania polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv. Stadia kliniczne wg Coutinho i wsp. są stosowane we wskazaniach rejestracyjnych leków. W badaniach klinicznych wykorzystuje się natomiast obie przedstawione skale

Stadia kliniczne wg Coutinho i wsp.	Stadia wg klasyfikacji PND (Polyneuropathy Disability)	Objawy kliniczne
<b>0</b>	<b>0</b>	Bez objawów choroby - nosiciele
<b>I</b>	<b>I</b>	Zaburzenia czucia, bez ubytków ruchowych
	<b>II</b>	Upośledzenie chodu, ale bez konieczności użycia laski czy kul
<b>II</b>	<b>IIIA</b>	Chód z pomocą jednej laski lub jednej kuli
	<b>IIIB</b>	Chód z pomocą dwóch lasek lub dwóch kul
<b>III</b>	<b>IV</b>	Unieruchomienie na wózku lub łóżku

### STADIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Opracowano liczne skale pozwalające określić zaawansowanie amyloidozy ATTRv. Coutinho i wsp. w 1980 roku ustalili system kwalifikujący pacjentów z amyloidozą ATTRv do jednego z trzech stadiów choroby na podstawie stopnia zaburzeń sprawności chodu. Innym wykorzystywanym systemem oceniającym zaawansowanie choroby jest czterostopniowa skala PND (Polyneuropathy Disability) (tab. 3.4.2).

**Czas trwania poszczególnych faz różni się w zależności od wieku zachorowania, ze wskazaniem na korzystniejszy, dłuższy czas trwania fazy I w grupie pacjentów o wczesnym początku objawów choroby ( $5,6 \pm 2,8$  roku) w porównaniu z grupą chorych o późnym początku objawów (2-4 lata). Podobna zależność dotyczy również faz II i III.**

Gillmore i wsp. opublikowali w 2018 roku analizę, która na podstawie dwóch powszechnie stosowanych parametrów - NT-proBNP i eGFR - pozwala określić jedno z trzech stadium zaawansowania amyloidozy ATTRV z kardiomiopatią.

### ROKOWANIE

Obraz kliniczny amyloidozy ATTRv charakteryzuje się zróżnicowaniem przebiegu zależnym od genotypu, ale również - w mniej zrozumiałym mechanizmie - od miejsca, w którym wystąpiło zachorowanie, charakteryzując się w części przypadków endemicznych tylko objawami neurologicznymi lub - zdecydowanie rzadziej - jedynie objawami kardiologicznymi. Warianty z dominującą kardiomiopatią wiążą się z mniej korzystnym rokowaniem.

Prognoza długości przeżycia u chorych z rozpoznaniem amyloidozy ATTRv z fenotypem kardiologicznym to 2-5 lat od momentu diagnozy. ( bez wdrożonego leczenia )

Kolejnym ważnym prognostycznie czynnikiem jest wiek zachorowania. Chorych z rozpoznaniem amyloidozy ATTRv z obszarów endemicznych klasyfikuje się według wieku zachorowania do następujących podgrup: o wczesnym początku choroby (< 50. rz.) lub późnym początku choroby (> 50. rz.). Te dwie grupy pacjentów różnią się pod względem prognostycznym, nawet jeśli występuje u nich ten sam typ mutacji TTR.

**Amyloidozą ATTRv V30M o wczesnym początku zachorowania (< 50. rz.) objawia się postępującą czuciowo-ruchową i autonomiczną neuropatią i wiąże się z przewidywanym czasem przeżycia wynoszącym 10-20 lat, a najczęstszą przyczyną zgonu są wyniszczenie i infekcje.**

**Pacjenci najczęściej średnio po 5 latach wymagają pomocy przy poruszaniu się, a po 10 latach wózka inwalidzkiego.**

**Chorzy z wariantem amyloidozy ATTRv V30M o późnym początku zachorowania charakteryzują się krótszym przeżyciem (średnio 7 lat), a najczęstszymi przyczynami zgonu są u nich niewydolność oddechowa, nagły zgon sercowy, wyniszczenie i infekcje.**

**Ta grupa pacjentów już średnio po 3 latach choroby wymaga pomocy przy chodzeniu, a po 6 latach staje się zależna od wózka inwalidzkiego.**

**W obrazie klinicznym amyloidozy ATTRv złe rokowanie w największym stopniu zależy od współistnienia fenotypu kardiologicznego. Również zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego, takie jak wymioty, biegunki i zaparcia, powodując zaburzenia odżywiania i wyniszczenie, wiążą się z mniej korzystnym rokowaniem.**

**Dwudziestoletnia analiza dotycząca przebiegu choroby u pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby wskazała na istotny wpływ wyższej wartości BMI, wczesnego początku zachorowania, krótszego czasu choroby przed transplantacją oraz mutacji Val30Met jako niezależnych, korzystnych prognostycznie czynników przeżycia.**

**Czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu były natomiast: III stadium zaawansowania polineuropatii, hipotonia ortostatyczna, I klasa według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, New York Heart Association), długość odstępu QRS > 120 ms i ścieńczenie przegrody międzykomorowej.**

## **WPŁYW LECZENIA NA ROKOWANIE**

**Obecnie brakuje danych pozwalających na bezpośrednie porównanie wpływu poszczególnych metod leczenia na czas przeżycia chorych na amyloidozę ATTRv.**

**Odsetek pacjentów z 10-letnim przeżyciem po przeszczepieniu wątroby sięga 70%, a szczególnie korzystne rokowanie wiąże się z genotypami Val71 Ala i Val30Met. Leki stabilizujące TTR, głównie tafamidis, przyczyniają się do korzystnego rokowania, gdy zostaną zastosowane w grupie chorych z wczesnym początkiem amyloidozy ATTRv, z genotypem Val30Met.**

**Skumulowana długoterminowa analiza obejmująca pacjentów z genotypem Val30Met w obserwacji 9-letniej wskazała na przeżycie 85,9% chorych leczonych tafamidisem od początku badania i 91,1% chorych, u których tafamidis włączono po fazie stosowania placebo.**

**W grupie pacjentów z genotypem innym niż Val30Met odsetek chorych żyjących w okresie dostępnej 8-letniej obserwacji wynosił 75,9%. Tafamidis redukuje też ryzyko**

**zgonu sercowo-naczyniowego u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy ATTRv.**

**Leki stabilizujące TTR-tafamidis i diflunizal - wymagają dalszych wielośrodkowych badań z długoterminową obserwacją, co pozwoli precyzyjnie określić populację pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia.**

**Również w przypadku najnowszych leków hamujących syntezę TTR-inotersenu i patisiranu - konieczna jest dalsza długoletnia obserwacja chorych w badaniach rejestracyjnych, a także niezbędne są nowe badania kliniczne, które umożliwią oszacowanie wpływu tych leków na rokowanie w przypadku amyloidozy ATTRv.**

## **AMYLOIDOZA TRANSTYRETYNOWA, POSTAĆ NABYTA**

### **PATOGENEZA, EPIDEMIOLOGIA I OBRAZ KLINICZNY**

**Paweł Rubiś, Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz**

#### **WSTĘP**

U podłoża rozwoju amyloidozy leży gromadzenie się w przestrzeni pozakomórkowej dotkniętych przez chorobę tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Dotychczas zidentyfikowano ponad 30 białek prekursorowych, mogących być źródłem formowania włókien amyloidowych. Zdecydowanie najczęściej dochodzi do odkładania dwóch typów białek:

- łańcuchów lekkich (k lub  $\lambda$ ) immunoglobulin, które powstają w wyniku nadprodukcji przez nieprawidłowy klon limfocytów B — tak zwana amyloidoz łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL, amyloid light-chain amyloidosis);
- transtyretyny (TTR, transthyretin), która jest produkowanym przez wątrobę białkiem transportowym dla tyroksyny i retinolu - tak zwana amyloidoz transtyretynowa (ATTR, amyloid transthyretin amyloidosis).

#### **EPIDEMIOLOGIA**

Amyloidoz transtyretynowa przez wiele lat była postrzegana jako problem marginalny, natomiast wyniki badań z ostatnich kilku lat, oparte przede wszystkim na diagnostyce radioizotopowej, pokazują, że rzeczywista częstość występowania amyloidozy ATTR jest prawdopodobnie znacznie większa. Brakuje przekrojowych wiarygodnych danych epidemiologicznych, a dostępne dane można podzielić na:

- historyczne - diagnoza amyloidozy stawiana na podstawie badań sekcyjnych, obserwowano wówczas zdecydowany wzrost częstości rozpoznań wraz z wiekiem (stąd ówczesna nazwa: amyloidoz starcza), szacowano obecność ATTR w mięśniu sercowym na 10% u osób powyżej 80 lat i na około 50% u osób powyżej 90 lat;
- współczesne - pochodzą z dużych centrów akademickich (np. National Amyloidosis Center w Wielkiej Brytanii) i w związku z tym mogą nieco przeszacowywać rzeczywiste występowanie amyloidozy ATTR.

Kwestię epidemiologii dodatkowo komplikuje fakt, że o ile postać typu starczego (amyloidoza transtyretynowa nabyta z prawidłową formą transtyretyny, tzw. typu dzikiego, wild type - określana tutaj jako amyloidoza ATTRwt) charakteryzuje się prawdopodobnie równomiernym występowaniem niezależnie od szerokości geograficznej, to postać dziedziczna (amyloidoza transtyretynowa ze zmutowaną formą transtyretyny, tzw. variant - określana tutaj jako amyloidoza ATTRv) charakteryzuje się wyjątkowo endemicznym występowaniem wśród grup etnicznych (południowe obszary Portugalii, Finlandia, Japonia czy subpopulacja Amerykanów pochodzenia afrykańskiego w Stanach Zjednoczonych lub populacja karaibska), co jest prawdopodobnie spowodowane efektem „mutacji założycielskiej” (szczegółowe informacje w podrozdziale „Patogeneza”). Ponadto opublikowane w ostatnich latach dane z ośrodków referencyjnych leczenia amyloidozy wskazują na stosunkowo częste występowanie amyloidozy ATTR w wybranych subpopulacjach pacjentów, na przykład u 13% osób w populacji z niewydolnością serca (HF, heart failure) z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, u 5% osób z kardiomiopatią przerostową oraz u 16% chorych kwalifikowanych do przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Jak wspomniano, informacje te należy traktować bardzo ostrożnie, oczekując na wiarygodne dane z wielośrodkowych rejestrów. W Polsce częstość występowania amyloidozy ATTR jest zupełnie nieznana, między innymi nie wiadomo, czy występują jakiegokolwiek obszary endemiczne, czy grupy etniczne zwiększonego ryzyka. Dostępne dane są ograniczone jedynie do pojedynczych opisów przypadków.

## **PATOGENEZA**

Transtyretyna (TTR, transthyretin) to 127-aminokwasowe białko, zakodowane w 4 eksonach na chromosomie 18. W warunkach prawidłowych TTR krąży w postaci tetrameru, natomiast istotą amyloidozy ATTR jest dysocjacja tetrameru do monomerów TTR, które z kolei odkładają się w tkankach i narządach. O ile obecność depozytów monomerów TTR jest faktem, to jednak patogenetyczne znaczenie tego zjawiska jest w dalszym ciągu słabo poznane. Postuluje się, że monomery TTR powodują dysfunkcję narządów poprzez stopniową dezintegrację tkanki (wzrost przestrzeni pozakomórkowej), efekt toksyczny i reakcję zapalną.

**Jak wspomniano, amyloidoza ATTR obejmuje dwie formy choroby o odmiennej etiologii i prezentacji klinicznej - postać nabytą ATTR „dziką” lub „starczą” (ATTRwt) i postać dziedziczną (ATTRv).**

Postać dzika ATTR wykazuje szczególną predylekcję występowania u starszych mężczyzn. Dotychczas nie wiadomo, dlaczego prawidłowa strukturalnie TTR odkłada się u niektórych starszych osób, prowadząc do choroby. Podobnie jak w przypadku innych chorób wieku starczego należy się spodziewać, że częstość ATTRwt będzie systematycznie rosła. Zagadnienia dotyczące amyloidozy ATTRv omówiono szczegółowo w rozdziale 3. „Amyloidoza transtyretynowa, postać dziedziczna”.

Postać rodzinna ATTR dziedziczy się autosomalnie dominująco i jest skutkiem patologicznego wariantu (mutacji) genu kodującego TTR, co prowadzi do produkcji TTR o nieprawidłowej strukturze. Dotychczas zidentyfikowano ponad 120 patologicznych wariantów o znaczącej heterogenności fenotypowej i geograficznej (endemie). Prezentacja kliniczna jest wypadkową rodzaju wariantu genu TTR, swoistą penetracją choroby, początkiem choroby, lokalizacją geograficzną czy też endemiczną lub nieendemiczną agregacją. Najczęstszą postacią amyloidozy ATTRv jest wariant Val122Ile, który występuje u 3,4%



populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i charakteryzuje się dominującą prezentacją kardiologiczną, polegającą na rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej, czego efektem jest postępująca HF. Wariant Ile68Leu występuje w północnej części Włoch i dotyczy przede wszystkim mężczyzn, u których prowadzi do zajęcia serca. W Danii szczególnie często spotykany jest wariant Leu111Met, charakteryzujący się dominującą prezentacją kardiologiczną. Szczególną predyspozycję do zajęcia układu nerwowego prowadzącą do polineuropatii mają osoby z wariantem Val30Met, mieszkające na obszarach endemicznych (Brazylia, Portugalia, Japonia). Zdziwiające jest, że u osób z tym samym wariantem Val30Met, które nie mieszkają na obszarach endemicznych (Francja, Szwecja), stwierdza się dominującą prezentację kardiologiczną.

## **OBRAZ KLINICZNY**

Gromadzenie się włókien amyloidowych w przebiegu amyloidozy ATTRwt dotyczy najczęściej serca, układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, a w mniejszym stopniu nerek czy przewodu pokarmowego. Powoduje to stopniowy rozwój polineuropatii, zespołu cieśni nadgarstka, zmian kostno-stawowych, przewlekłej choroby nerek i gastropatii. Na podłożu postępującego przerostu i dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego dochodzi do rozwoju fenotypu kardiomiopatii przerostowej lub restrykcyjnej. Włóknienie układu bodźcotwórczo-przewodzącego powoduje rozwój zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Postać ATTRwt typowo występuje u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat z HF, charakterystycznie współwystępującą z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego. Naturalny przebieg choroby obejmuje liczne zaostrzenia HF wymagające hospitalizacji, a średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2-6 lat. Na rycinie 4.1.1 schematycznie przedstawiono główne problemy kliniczne spotykane w amyloidozie ATTR.

## **DIAGNOSTYKA I OCENA ZAAWANSOWANIA**

**Paweł Rubiś, Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz**

### **BADANIE ELEKTROKARDIOGRAFICZNE**

W powszechnie dostępnym badaniu elektrokardiograficznym (EKG) typowo występuje wiele cech charakterystycznych, które mogą sugerować obecność amyloidozy ATTR, natomiast nie są kryteriami rozpoznania choroby. Niezwykle charakterystyczne jest niskie napięcie zespołów QRS — poniżej 0,5 mV w odprowadzeniach kończynowych oraz poniżej 1,0 mV w odprowadzeniach przedsercowych, a także zmiany odcinka ST-T o fenotypie tak zwanego pseudozawału

Stosunkowo czułym objawem (red flag) amyloidozy ATTR jest współwystępowanie przerostu mięśnia lewej komory w przeroście lewej komory w badaniu echokardiograficznym z niskim woltażem zespołów QRS w EKG (typowo w przeroście lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego czy kardiomiopatii przerostowej - przerost w EKG i badaniu echokardiograficznym współwystępują).

W przebiegu kardiomiopatii na tle amyloidozy ATTR mogą występować arytmie komorowe oraz o wiele częściej nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. Wiodącym typem jest trzepotanie i migotanie przedsionków, które mogą dotyczyć nawet jednej czwartej pacjentów.

## **BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE**

W codziennej praktyce klinicznej kluczową techniką obrazową, która sugeruje możliwość występowania amyloidozy serca, jest nieinwazyjne i powszechnie dostępne badanie echokardiograficzne. W obrazie amyloidozy ATTR w obecnych są morfologiczne przerost o różnym stopniu nasilenia, typowo ziarnistego mięśnia lewej komory (choć nie jest to regułą), przerost mięśnia prawej komory, pogrubienie zastawek serca i przegrody międzyprzedsionkowej.

Klasyczny fenotyp to obraz kardiomiopatii restrykcyjnej, z niepowiększoną jamą lewej komory, rozstrzenią przedsionków, cechami podwyższonego ciśnienia napełniania i ciężką dysfunkcją rozkurczową, często z restrykcyjnym profilem napływu mitralnego.

Technika oceny odkształcania podłużnego (longitudinal strain) jest kluczowym narzędziem służącym do określenia stopnia deformacji miokardium, która pomaga wykryć chorobę we wcześniejszym stadium. Technika śledzenia markerów akustycznych (speckle-tracking) pozwala na ocenę globalną (global longitudinal strain) oraz segmentalną skracania, a względne „oszczędzanie skracania” segmentów koniuszkowych lewej komory jest uważane za znak rozpoznawczy amyloidozy ATTR— tak zwany objaw apical sparing (swoistość: 82%, czułość: 93%).

## **REZONANS MAGNETYCZNY**

Podobnie jak w badaniu echokardiograficznym, w badaniu techniką rezonansu magnetycznego serca (CMR, cardiac magnetic resonance) można zaobserwować typowe cechy morfologiczne kardiomiopatii. Ponadto rejestruje się rozproszone, podwiersiowe późne wzmocnienie gadolinu (late gadolinium enhancement) po podaniu kontrastu. Pomimo dużej wartości w ocenie morfologii serca (przekraczającej możliwości echokardiografii, zwłaszcza przy suboptymalnym oknie akustycznym), na podstawie CMR nie można jednoznacznie rozpoznać amyloidozy serca. Nowsze techniki CMR, tak zwany T1-mapping, cechują się prawdopodobnie wyższą wartością diagnostyczną, natomiast nie stanowią jeszcze standardowego elementu badania.

## **ALGORYTM NIEINWAZYJNEGO ROZPOZNANIA AMYLOIDOZY TRANSTYRETYNOWEJ SERCA**

Rozwój technik obrazowania nuklearnego spowodował zmianę paradygmatu w rozpoznawaniu amyloidozy transtyretynowej serca, co zostało szczegółowo omówione w rozdziale 1.6. Uprzednio w celu potwierdzenia choroby należało wykonać inwazyjny zabieg biopsji endomiokardialnej z oceną histopatologiczną biopatu. Aktualnie tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (scyntygrafia) stanowi kluczową technikę w identyfikacji pacjentów z amyloidozą ATTR. Badanie wykonuje się z wykorzystaniem radioizotopu technetu 99m oraz znaczników klasycznie używanych w badaniu kośćca - kwasu 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksylowego (DPD, 3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid), kwasu metylenodifosfoniowego (MDP, methylenediphosphonic acid) i

pirofosforanu (PYP, pyrophosphate). Każdy ze znaczników wymaga zastosowania odpowiedniego protokołu badania scyntygraficznego.

Podstawowym narzędziem w ocenie wychwytu znacznika jest 4-stopniowa skala oparta na ocenie porównawczej kości, serca i tkanek miękkich (ryc. 4.2.3). Stopień wychwytu radioizotopu ocenia się półilościowo za pomocą skali Peruginiego (stopień 0 - brak wychwytu mięśnia sercowego, stopień 1 - wychwyty mięśnia sercowego jest mniejszy niż żeber, stopień 2 - wychwyty mięśnia sercowego jest równy wychwytom żeber, stopień 3 - wychwyty mięśnia sercowego jest większy niż w przypadku żeber przy zmniejszonym wychwyty kostnym).

**Negatywny wynik badania scyntygraficznego wyklucza amyloidozę transtyretynową serca z prawie 99-procentowym prawdopodobieństwem.**

Specyficzność samego pozytywnego wyniku scyntyigrafii jest niższa (86%), co wynika z możliwości wychwytu znacznika u pacjentów z amyloidozą AL. Dlatego też zaproponowano połączenie pozytywnego wyniku scyntyigrafii kości z brakiem obecności białka monoklonalnego w krwi lub moczu w rozpoznawaniu amyloidozy ATTR.

Interpretacja badania scyntygraficznego z PYP jest wykonywana na podstawie współczynnika serce-przeciwległe płuco, przy punkcie odcięcia powyżej 1,6 (czułość: 91%, swoistość: 92%).

Wychwyty radioizotopu w amyloidozie ATTR koreluje z przerostem mięśnia lewej komory obserwowanym w badaniu echokardiograficznym, nie pozwala jednak na zróżnicowanie między typami ATTRwt i ATTRv.

**W celu nieinwazyjnego zróżnicowania pomiędzy amyloidozą AL i ATTR należy wykonać badanie scyntygraficzne oraz badania w kierunku obecności białka monoklonalnego w surowicy i moczu pacjenta, w tym przeprowadzić ocenę wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy.**

Stopień 2. lub 3. wychwytu znacznika, przy braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną diagnozę amyloidozy ATTR.

Zróżnicowanie między amyloidozą ATTRwt oraz ATTRv jest możliwe jedynie na podstawie sekwencjonowania genu transtyretyny.

## **BADANIE HISTOPATOLOGICZNE**

**Metodą referencyjną inwazyjnej diagnostyki amyloidozy serca jest badanie histopatologiczne. W związku z układowym charakterem choroby w celu potwierdzenia w sposób bezpośredni złogów amyloidu zaleca się wstępnie wykonanie mniej inwazyjnej biopsji tkanek miękkich, najczęściej tkanki tłuszczowej brzucha. Należy jednak podkreślić, że w przypadku amyloidozy ATTRwt czułość aspiracji tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych wynosi zaledwie 15%.**

W celu bezpośredniego stwierdzenia złogów transtyretyny w mięśniu sercowym wykonuje się biopsję endomiokardialną prawej lub lewej komory. Spektakularny rozwój techniki radioizotopowej sprawił, że biopsję mięśnia sercowego, która jest badaniem inwazyjnym związanym z możliwością wystąpienia poważnych powikłań (m.in. perforacji ściany serca mogącej prowadzić do tamponady), wykonuje się coraz rzadziej w tym wskazaniu. Wśród stosowanych technik histopatologicznych, w celu potwierdzenia amyloidozy, wyróżnia się barwienie czerwienią Kongo, z oceną w świetle spolaryzowanym, natomiast do dalszego typowania amyloidu służą metody, takie jak: badanie immunohistochemiczne, spektrometria mas lub immunomikroskopia elektronowa.

# LECZENIE

Jacek Grzybowski

## WSTĘP

Postać nabyta amyloidozy ATTR prawie zawsze zajmuje serce, a stopień zajęcia serca determinuje rokowanie; rzadko współistnieje zajęcie innych narządów czy ewentualnie zespół cieśni nadgarstka w wywiadzie. Do niedawna nie było możliwości leczenia przyczynowego, możliwa była wyłącznie terapia objawowa, przede wszystkim leczenie objawów zastoinowej HF. Od 2019 roku, po zatwierdzeniu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) tafamidisu do stosowania w leczeniu amyloidozy ATTR z zajęciem serca, sytuacja uległa zmianie, chociaż na razie w bardzo ograniczonym zakresie ze względu na brak refundacji leku w Polsce i olbrzymi koszt terapii, nieosiągalny dla większości chorych.

Zanim przejdziemy do omówienia możliwości terapii przyczynowej, należy przedstawić zagadnienie leczenia objawowego. Jest ono zwykle konieczne u wszystkich chorych, także u tych, u których istnieje możliwość terapii przyczynowej. Leczenie objawów HF u pacjentów z amyloidozą ATTR odbiega od standardów terapii HF o innej przyczynie. Nie można się posłkować wytycznymi dotyczącymi leczenia HF, ponieważ dotyczą one przede wszystkim populacji pacjentów z postacią skurczową HF, podczas gdy obraz kliniczny w amyloidozie transtyretynowej serca jest bliższy HF z zachowaną frakcją wyrzutową. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że amyloidoza serca prezentuje się zwykle jako pewna forma nakładania się na siebie dwóch fenotypów kardiomiopatii, a mianowicie kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej. Zwykle w zaawansowanej fazie choroby dominuje fizjologia restrykcyjna. Ponadto u wielu pacjentów stwierdza się objawy zajęcia przez proces chorobowy autonomicznego układu nerwowego, z wynikającymi stąd objawami hipotonii. To wszystko sprawia, że często nawet u chorych, którzy wymagali wcześniej leczenia hipotensyjnego, pojawiają się objawy nietolerancji leków hipotensyjnych, a więc zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i beta-adrenolityków. W tej sytuacji często jedynym tolerowanym leczeniem jest terapia odwadniająca.

## PERSPEKTYWY TERAPII PRZYCZYNOWEJ

### Terapie stabilizujące TTR

Stabilizatory tetramerów transtyretyny wpływają na kluczowy początkowy proces w powstawaniu włókien amyloidu, jakim jest dysocjacja tetramerów transtyretyny do monomerów, które mają potencjał amyloidogenny. Cząsteczka leku, wiążąc się z transtyretyną w miejscu jej wiązania (binding site) dla tyroksyny lub białka wiążącego retinol (retinol binding protein), stabilizuje jego strukturę tetramerową i w ten sposób zapobiega rozpadowi do monomerów, z których powstaje amyloid.

Pierwszym lekiem dopuszczonym w terapii amyloidozy transtyretynowej serca jest tafamidis. **Jego skuteczność w leczeniu amyloidozy ATTR została potwierdzona w wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym ATTR-ACT. W badaniu tym podczas 30-miesięcznej obserwacji u 441 pacjentów z ATTR (w tym 335 osób z**

**postacią nabytą i 106 osób z postacią dziedziczną) przeanalizowano skuteczność dwóch dawek leku (80 mg i 20 mg) w porównaniu z placebo.**

Do badania nie włączano pacjentów z ciężką HF [klasa IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, New York Heart Association)] i niewydolnością nerek, z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, estimated glomerular filtration rate) poniżej 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Wyniki badania wykazały zmniejszenie ogólnej śmiertelności wśród chorych przyjmujących tafamidis w porównaniu z placebo (29,5% vs. 42,9%; współczynnik ryzyka 0,70; 95-procentowy przedział ufności 0,51–0,96) oraz zmniejszenie wskaźnika hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,48 vs. 0,70 hospitalizacji rocznie; względny współczynnik ryzyka 0,68; 95-procentowy przedział ufności 0,56-0,81), przy czym najlepszy efekt leczenia uzyskano u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą.**

Co interesujące, obie stosowane dawki miały podobną skuteczność, mimo że we wcześniejszych badaniach, w populacji pacjentów z postacią neurologiczną amyloidozy ATTRv, skuteczność dawki 20 mg w bardziej zaawansowanej fazie choroby była mniejsza. Analiza danych z badania zwraca uwagę, że populacja chorych włączonych do próby miała umiarkowanie zaawansowaną HF, z większością pacjentów w I lub II klasie według NYHA (ok. 70%) oraz umiarkowanie podwyższonym stężeniem biomarkera sercowego - N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) (ok. 3000 pg/ml).

**Doświadczenia autora niniejszego rozdziału pokazuje, że - przynajmniej w Polsce - wciąż u wielu pacjentów diagnozę stawia się w zaawansowanej fazie choroby, z dużym uszkodzeniem serca wyrażonym klasą według NYHA oraz wyraźnie wyższymi wartościami biomarkerów sercowych, zarówno NT-proBNP, jak i troponiny, która jest wartościowym parametrem charakteryzującym populację osób z amyloidozą, ważnym też jako tak zwany red flag w diagnostyce amyloidozy, zresztą niezależnie od jej typu. Ponadto, analizując uzyskane wyniki, można stwierdzić, że korzystny efekt terapii - istotną statystycznie redukcję śmiertelności - uzyskano jedynie u chorych w I lub II klasie według NYHA, natomiast śmiertelność wśród pacjentów w III klasie według NYHA nie różniła się istotnie między grupą leczoną tafamidisem a grupą stosującą placebo.**

**Drugi punkt końcowy badania - liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych - była również istotnie mniejsza tylko wśród pacjentów z mniej zaawansowaną HF (I i II klasa wg NYHA). Te wyniki tym bardziej podkreślają znaczenie rozpoznawania amyloidozy ATTR we wczesnej fazie, zanim dojdzie do rozwoju zaawansowanej HF, gdy efekt leczenia może nie być już wystarczający.**

W badaniu oceniano również wydolność fizyczną chorych za pomocą 6-minutowego testu marszowego i ogólną kondycję za pomocą kwestionariusza jakości życia Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS). Te parametry również uzyskały korzystny efekt w grupie chorych poddanych terapii. U pacjentów leczonych tafamidisem rzadziej pogarszał się wynik 6-minutowego testu marszowego i kwestionariusza KCCQ-OS w porównaniu z grupą kontrolną. Efekt ten uzyskano dużo wcześniej niż redukcję śmiertelności, która zaznaczyła się wyraźnie dopiero pod koniec okresu obserwacji.

Po zakończeniu 30-miesięcznej obserwacji chorych w badaniu randomizowanym ATTR-ACT zaproponowano wszystkim pacjentom kontynuowanie terapii. Początkowo randomizowano chorych otrzymujących placebo do dwóch grup stosujących dawki 20 mg lub 80 mg tafamidisu, a następnie wszyscy chorzy uczestniczący w tej przedłużonej fazie badania (long-term extension) otrzymywali zmodyfikowaną dawkę 61 mg kwasu tafamidisu (tafamidis

free acid), która jest bioekwiwalentem wcześniejszej dawki 80 mg tafamidis meglumine. Te modyfikacje dawki w trakcie badania odzwierciedlają istniejące początkowo wątpliwości dotyczące optymalnej dawki terapeutycznej.

Ostatecznie, na podstawie całości uzyskanych wyników, ustalono, że optymalną dawką jest 80 mg (czyli 61 mg tafamidis free acid). Argumentów na to dostarczyła właśnie ta przedłużona faza badania (long-term extension study), podczas której uzyskano dalszą redukcję śmiertelności o 30% u chorych leczonych wyższą dawką.

Ponadto wyższa dawka powodowała istotnie mniejszy wzrost stężenia NT-proBNP i lepszą stabilizację tetramerów transtyretyny, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia, porównywalnej z placebo.

**Reasumując, wyniki tego wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego dokumentują wysoką skuteczność tafamidisu w leczeniu chorych na amyloidozę ATTR z zajęciem serca, pod warunkiem rozpoczęcia terapii we wczesnym okresie choroby, przed rozwojem zaawansowanej fazy niewydolności serca.**

W 2019 roku w Stanach Zjednoczonych, a w 2020 roku w Unii Europejskiej tafamidis (tafamidis meglumine) został dopuszczony do leczenia pacjentów z amyloidozą transtyretynową serca. Jest dostępny w Polsce jedynie w ramach terapii charytatywnej finansowanej przez producenta.

**Od 07.2024 Tafamidis został wpisany na listę leków refundowanych.**

Na Oddziale Kardiomiopatii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie leczenie tafamidisem jest prowadzone od 2 lat, aktualnie leczonych jest z dobrym wstępnym efektem 17 chorych.

Drugim lekiem, który działa w podobnym mechanizmie, czyli stabilizuje tetrametry transtyretyny jest diflunizal, niesteroidowy lek przeciwzapalny będący pochodną kwasu salicylowego. W badaniu in vitro spowalniał tworzenie się złogów amyloidu drogą stabilizacji tetramery transtyretyny. Jego skuteczność w leczeniu amyloidozy transtyretynowej serca nie została jak dotąd potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Ponadto możliwość jego stosowania u pacjentów z HF ograniczają potencjalne działania niepożądane, związane z jego aktywnością przeciwzapalną. Należą do nich przede wszystkim nefrotoksyczność i retencja płynów, powodująca nasilenie objawów zastoinowych. Diflunizal nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu i w związku z tym jego stosowanie jest możliwe jedynie w trybie pozarejestacyjnym (off-label use).

## **Terapie hamujące syntezę TTR**

**Metody terapii hamującej syntezę TTR wykorzystują najnowsze osiągnięcia genetyki klinicznej - techniki wyciszania ekspresji genu odpowiadającego za produkcję TTR w wątrobie. Hamowanie syntezy TTR w wątrobie poprzez blokowanie transkrypcji białka na poziomie messenger RNA (mRNA), drogą wyciszania ekspresji genu (gene silencing), wydaje się bardzo obiecującym kierunkiem badań, potencjalnie stwarzającym szansę na skuteczne zatrzymanie rozwoju choroby w sercu.**

Dotychczas wykazano skuteczność dwóch działających w tym mechanizmie cząsteczek - patisiranu i inotersenu - w leczeniu polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv, czyli

postaci dziedzicznej. W 2018 roku FDA zatwierdziła zarówno patisiran, jak i inotersen do stosowania w leczeniu pacjentów z polineuropatią w przebiegu amyloidozy ATTRv.

Wstępne informacje z badań w polineuropatii sugerują, że można się spodziewać równie korzystnego efektu leczenia chorych na amyloidozę ATTR serca.

W związku z tym kontynuowane są badania dotyczące obu leków w populacji pacjentów z tą chorobą. Obecnie leki te są w trzeciej fazie badań w amyloidozie ATTR serca.

**Patisiran** jest to interferująca RNA (siRNA, small interfering RNA). W procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) patisiran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, w wyniku czego zahamowana zostaje produkcja transtyretyny, co prowadzi do zmniejszenia stężenia białka TTR w surowicy.

Wykazano, że patisiran zmniejsza ekspresję zarówno zmutowanej, jak również dzikiej postaci transtyretyny i oprócz korzystnego działania w polineuropatii, hamuje także pogarszanie się funkcji serca oraz stymuluje jego korzystną przebudowę. W 2018 roku opublikowano wyniki badania APOLLO.

U części pacjentów w badanej populacji oprócz polineuropatii stwierdzono również cechy zajęcia serca przez proces chorobowy. U tych chorych wykazano, że podczas terapii patisiranem znacząco zmniejsza się grubość ściany lewej komory i obniża się stężenie NT-proBNP. Te obiecujące wyniki stały się podstawą do rozpoczęcia badania w grupie pacjentów z amyloidozą ATTR serca. W badaniu tym (APOLLO B), które jest obecnie w fazie rekrutacji pacjentów, zaplanowano włączenie 300 chorych na amyloidozę ATTR serca. Lek wymaga podawania w postaci wlewów dożylnych powtarzanych co 3 tygodnie. Pierwsze wyniki badania spodziewane są najwcześniej w 2022 roku.

**Drugim badanym lekiem, o nieco innym mechanizmie działania, jest inotersen. Jest to antysensowny oligonukleotyd hamujący syntezę TTR.**

Selektywne wiązanie się inotersenu do mRNA TTR w wątrobie powoduje rozkład zarówno zmutowanego, jak i dzikiego, czyli prawidłowego typu mRNA TTR.

**W efekcie w tym mechanizmie jest hamowana produkcja białka transtyretyny w wątrobie, co prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia zmutowanego oraz dzikiego typu białka TTR wydzielanego do układu sercowo-naczyniowego przez wątrobę.**

Podobnie jak w przypadku patisiranu, w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu NEURO-TTR, którego wyniki opublikowano w 2018 roku, wykazano skuteczność inotersenu w leczeniu pacjentów z polineuropatią w przebiegu amyloidozy ATTRv, czyli postaci dziedzicznej. Inotersen podawano w postaci wstrzyknięć podskórnych powtarzanych w odstępach tygodniowych. Obecnie trwa duże, wielośrodkowe badanie CARDIO-TTRansform, w którym zmodyfikowana cząsteczka inotersenu będzie badana w populacji 750 chorych na amyloidozę ATTR serca.

Omawiając perspektywy zastosowania terapii hamujących syntezę TTR u chorych na ATTR serca, trzeba podkreślić, że w przeciwieństwie do tafamidisu, który jest wyjątkowo dobrze tolerowany i nie powoduje praktycznie żadnych istotnych działań niepożądanych, uzyskane dotychczas informacje dotyczące bezpieczeństwa badanych leków wykorzystujących techniki wyciszania ekspresji genu każą zachować dużą ostrożność.

Podawanie patisiranu wymaga premedykacji, między innymi za pomocą deksametazonu oraz H1- i H2-blokerów, aby zapobiec objawom nietolerancji w trakcie infuzji leku.

Z kolei inotersen powodował małopłytkowość, a u części chorych - zaburzenia funkcji nerek. Ponadto mamy w pamięci złe doświadczenia z wycofanym z badań revusiranem.

Początkowo, w badaniach fazy pierwszej i drugiej, lek był dobrze tolerowany i dopiero podczas badania trzeciej fazy (ENDEAVOUR) w populacji pacjentów z kardiomiopatią w

przebiegu amyloidozy ATTR okazało się, że śmiertelność wśród chorych leczonych lekiem aktywnym była znacząco większa w porównaniu z placebo, w wyniku czego badanie zostało przerwane przedwcześnie. Te doświadczenia nakazują bardzo ostrożną ocenę potencjału tych leków w terapii pacjentów z amyloidozą ATTR serca. Należy przeprowadzić dalsze badania obejmujące większe populacje chorych i dłuższy czas obserwacji.

## **Terapie eliminujące amyloid**

Nie ma jak dotąd skutecznych metod eliminacji złogów amyloidu z serca. Potencjalnie taką rolę może pełnić antybiotyk doksycyklina stosowana łącznie z kwasem tauroursodeoksycholowym (TUDCA, tauro-urso-deoksy-cholic acid) jako terapia off-label. Oba leki są często podawane poza wskazaniami rejestracyjnymi zarówno w amyloidozie ATTR, jak i w amyloidozie AL, w dawkach: 2 x 100 mg dla doksycykliny i 3 x 250 mg dla TUDCA. Argumenty za ich skutecznością pochodzą z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, w których obserwowano zmniejszenie złogów amyloidu, a także z nielicznych badań obserwacyjnych wykonanych u ludzi, obejmujących nieduże populacje pacjentów. Większość chorych dobrze tolerowała długotrwałe leczenie. Do działań niepożądanych doksycykliny należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i uczulenie na promienie słoneczne (photosensitivity). Nie przeprowadzono jak dotąd randomizowanych badań klinicznych w celu zweryfikowania skuteczności tych leków w terapii pacjentów z amyloidozą ATTR serca. Aktualnie tego typu badanie jest w trakcie realizacji w Centrum Amyloidozy Szpitala Uniwersyteckiego San Matteo w Pawii. W tym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu oceniona będzie skuteczność takiej terapii podczas 18-miesięcznej obserwacji w populacji 102 chorych. Przydatność i potencjalne zastosowania terapeutyczne przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko różnym amyloidogennym formom transtyretyny są na bardzo wczesnym etapie badań.

## **OCENA ODPOWIEDZI I MONITOROWANIE EFEKTÓW LECZENIA**

### **Jacek Grzybowski**

Pojawiające się nowe leki w terapii pacjentów z amyloidozą ATTR wymagają wiarygodnych metod oceny skuteczności leczenia i monitorowania jego przebiegu. Podczas gdy w ostatnich latach osiągnięto olbrzymi postęp w diagnostyce amyloidozy i nastąpiła całkowita zmiana strategii diagnostycznej - z wcześniejszej tradycyjnej inwazyjnej na metodę nieinwazyjną z zastosowaniem scyntygrafii z DPD - brakuje na razie podobnie skutecznej metody oceny przebiegu choroby i efektów leczenia. Diagnostyka izotopowa z DPD nie jest przydatna w tym zakresie. Podejmowane są próby wykorzystania ilościowej oceny echokardiograficznej z zastosowaniem globalnego odkształcenia podłużnego (global longitudinal strain), rezonansu magnetycznego serca, z oceną czasów T1, oraz pozytonowej tomografii emisyjnej. Metody te jak dotąd nie znajdują rutynowego zastosowania. Nie są też pozbawione wad. Zastosowanie globalnego odkształcenia podłużnego wymaga zarówno specjalnego oprogramowania, jak i doświadczenia ze strony echokardiografisty. Rezonans magnetyczny serca i pozytonowa tomografia emisyjna są kosztowne i niełatwo dostępne. Rokowanie pacjentów z postacią nabytą amyloidozy ATTR jest znacznie lepsze niż chorych na amyloidozę AL i zazwyczaj lepsze niż osób z postacią dziedziczną ATTR. Porównywanie



trochę komplikuje fakt, że postać nabyta dotyczy osób starszych. Wśród tych pacjentów śmiertelność rośnie z wiekiem również ze względu na liczne choroby współistniejące, których częstość występowania i zaawansowanie również rośnie z wiekiem, a sam fakt chorowania na amyloidozę ATTRwt nie zmniejsza przecież częstości występowania innych chorób, zwłaszcza tak zwanych chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy miażdżyca i jej powikłania. Ponadto wiek pacjentów w chwili rozpoznania będzie się zwiększał w miarę zwiększenia świadomości istnienia tej choroby.

Z badań, na małych wprawdzie grupach, wiadomo, że w populacji osób powyżej 80. roku życia można się spodziewać występowania amyloidozy ATTRwt nawet u około 20% osób. Dane z badań amerykańskich THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) dotyczące rokowania wśród pacjentów z postacią nabytą ATTRwt wykazały 2-letnią śmiertelność wynoszącą powyżej 30%. Z kolei w badaniu TRACS (The Transthyretin Amyloid Cohort Study) wśród osób z postacią nabytą ATTR podczas około 15-miesięcznej obserwacji stwierdzono śmiertelność równą 22%.

W innym prospektywnym badaniu obserwacyjnym mediana przeżycia w amyloidozie ATTRwt wynosiła 47 miesięcy od rozpoznania, a śmiertelność 5-letnia - 64%. Spodziewana jest poprawa rokowania w miarę dostępności nowych skutecznych leków.

Zaproponowano różne metody stratyfikacji ryzyka chorych na amyloidozę ATTRwt.

Propozycja Mayo Clinic opiera się na biomarkerach sercowych (NT-proBNP, troponina T).

Inny system, zaproponowany przez National Amyloidosis Centre w Londynie, opiera się na pomiarach stężenia NT-proBNP i wydolności nerek (eGFR). Stopień I jest definiowany wartościami NT-proBNP poniżej 3000 ng/l i eGFR powyżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stopień III - wartościami NT-proBNP powyżej 3000 ng/l i eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a do stopnia II zaliczani są pozostali pacjenci.

**Ten prosty podział dobrze określa rokowanie chorych. Pacjenci w stopniu I w chwili rozpoznania charakteryzują się medianą przeżycia wynoszącą około 6 lat, chorzy w stopniu II -około 4 lat, a mediana przeżycia osób z najbardziej zaawansowaną chorobą w chwili rozpoznania, w stopniu III, wynosi tylko około 2 lata.**