

AMYLOIDOZA TRANSTYRETYNOWA (ATTR)

AMYLOIDOZA: informacje podstawowe

Amyloidoza jest rzadką chorobą powstającą w wyniku odkładania się w organizmie amyloidu prowadzącego do postępujących uszkodzeń wielonarządowych. Amyloid to nieprawidłowa substancja białkowa o charakterze patologicznym – tworzą ją pozakomórkowe złogi nierozpuszczalnych białek włóknienkowych. Odkładające się w organizmie złogi amyloidu zaburzają prawidłową funkcję tkanek i narządów, powodując szereg niespecyficznych objawów i prowadząc do postępującego uszkodzenia wielonarządowego.

Do tej pory opisano ponad 25 rodzajów białek, które mogą być przyczyną amyloidozy układowej i 9 będących przyczyną amyloidozy serca¹. Natomiast najczęściej występują trzy rodzaje amyloidozy²:

- **Amyloidoza łańcuchów Lekkich (AL),**
- **Amyloidoza Transtyretynowa (ATTR):**
 - **typ zmutowany (ATTR-m),**
 - **typ dziki (ATTR-wt),**

W Polsce niestety nie dysponujemy danymi na temat częstości występowania poszczególnych rodzajów amyloidoz.

AMYLOIDOZA TRANSTYRETYNOWA (ATTR)

Amyloidoza transtyretynowa (ATTR) to rzadko występujący podtyp amyloidozy, w którym prekursorem amyloidu jest transtyretyna (TTR) – białko w 95% wytwarzane w wątrobie, a w 5% – w mózgu i oku³. Rolą transtyretyny jest transport hormonu tyroksyny i retinolu (witaminy A) po całym organizmie. W amyloidozie transtyretynowej białko TTR staje się niestabilne, nieprawidłowo fałdowane i tworzy złogi amyloidowe w różnych narządach organizmu. W Polsce amyloidozę transtyretynową rozpoznano obecnie u ok. 20-30 pacjentów (na podstawie statystyk klinicznych).

Z uwagi na charakter powstania choroby, wyróżniamy dwa rodzaje amyloidozy TTR:

Rodzinna (genetyczna) Amyloidoza Transtyretynowa (ATTR-m)⁴

W ATTR-m zmutowany gen powoduje, że wątroba, która odpowiada za większość produkcji transtyretyny wytwarza ją w sposób nieprawidłowy. Cząsteczki transtyretyny na skutek mutacji w genie są mniej stabilne, rozpadają się na pojedyncze jednostki, które mają tendencję do tworzenia złogów amyloidu. Opisano ponad 100 mutacji, które powodują ATTR-m.

¹ Martyna Olesińska i wsp., Amyloidoza pierwotna AL z zajęciem serca, [w:] Folia Cardiologica Excerpta, 2012, tom 7, nr 4, 194–200. [Via Medica \(journals.viamedica.pl\)](#). Dostępny 24.03.2021.

² Dr J. Szczygieł, Jakie są główne typy amyloidozy?, [w:] „Polska Sieć Amyloidozy”. [Jakie są główne typy amyloidozy? - Polska Sieć Amyloidozy \(amyloidoza.edu.pl\)](#). Dostępny 17.03.2021.

³ Amyloidoza dziedziczna, w tym dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ATTRm) [w:] „Polska Sieć Amyloidozy”. <https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/amyloidoza-dziedziczna-w-tym-dziedziczna-amyloidoza-transtyretynowa-atrrm/>. Dostępny 17.03.2021.

⁴ Dr J. Szczygieł, Jakie są główne typy amyloidozy?, [w:] „Polska Sieć Amyloidozy”. [Jakie są główne typy amyloidozy? - Polska Sieć Amyloidozy \(amyloidoza.edu.pl\)](#). Dostępny 17.03.2021.

Kogo dotyczy ATTR-m?

- ATTR-m występuje, w zależności od rodzaju powodującej ją mutacji, ok. 30 r.ż. lub w 6-7 dekadzie życia.
- Niektóre mutacje powodują zarówno objawy neurologiczne, jak i sercowe, podczas gdy inne prowadzą do postaci neurologicznej (szczególnie w młodym wieku) lub rzadko do izolowanej kardiomiopatii.
- Dominującymi objawami są obwodowa polineuropatia i/lub kardiomiopatia, których nasilenie zależne jest od typu patogenicznej mutacji.
- Diagnoza pacjenta z ATTR-m jest bardzo ważna z punktu widzenia całej rodziny, ponieważ jest to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Przeprowadzenie badań genetycznych u bliskich chorego, pozwala na szybsze wychwycenie objawów u osób będących nosicielami choroby.

Amyloidoza Transtyretynowa typu dzikiego (ATTR-wild type / ATTR-wt)⁵

Kogo dotyczy ATTR-wt?

- Typ dziki ATTR najczęściej jest diagnozowany u mężczyzn powyżej 60 r.ż., ponieważ wraz z wiekiem naturalne białko ATTR staje się niestabilne przez co jest podatne na nieprawidłowe fałdowanie i tworzenie złogów amyloidu.
- Charakterystyczne dla tej postaci jest prawie wyłącznie zajęcie serca. Objawy pozasercowe (np. zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia) występują rzadko i mogą o kilka lat poprzedzać zmiany w sercu.
- Dominującą manifestacją kliniczną ATTR-wt jest niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii. W początkowym stadium choroby obserwuje się jedynie rozkurczową niewydolność serca, dysfunkcja skurczowa dołącza się później w przebiegu choroby. Charakterystyczną cechą ATTR-wt jest początkowo powolny przebieg niewydolności serca. Diagnoza ATTR-wt jest utrudniona.

Pod względem rozwoju choroby, wyróżniamy dwie postaci amyloidozy transtyretynowej (ATTR):

- **Kardiomiopatia w przebiegu Amyloidozy Transtyretynowej (ATTR-CM)**
 - Prowadząca do uszkodzenia serca.
 - Zajęcie serca w ATTR jest powszechne i związane ze szczególnie niską oczekiwaną długością życia od 2 do 6 lat po rozpoznaniu.
 - Występujące przy tym rodzaju ATTR objawy niewydolności serca to m.in. duszność wysiłkowa czy spoczynkowa, pogorszenie tolerancji wysiłku, obrzęki obwodowe (zastoje krwi żyłnej) czy zastoje w krążeniu płucnym.
- **Transtyretynowa Polineuropatia Amyloidowa (ATTR-PN)**
 - W jej przypadku dominują objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego.

⁵ Wild-type ATTR Amyloidosis (ATTRwt) is age related and mainly affects the heart [w:] „Amyloidosis Research Consortium”. [Amyloidosis Research Consortium \(ARC\) \(arci.org\)](https://www.arc.org/). Dostępny 17.03.2021.

- Polineuropatia w przebiegu choroby rozwija się stopniowo. Pojawiają się trudności w chodzeniu, pacjent najpierw porusza się wolniej, później z pomocą kuli, w końcu przestaje chodzić. Wystąpić mogą również zaburzenia czucia i mrowienia. Do innych objawów ATTR-PN należą dwustronna polineuropatia czuciowo-ruchowa, a także jaskra, odkładanie się włókien amyloidowych w ciełe szklistym oka i obustronny zespół cieśni nadgarstka. Poza tym pacjenci borykają się z dysautonomią, czyli uporczywymi biegunkami i zaparciami.
- Jakość życia pacjentów zmagających się z ATTR-PN jest bardzo niska.

Objawy Amyloidozy Transtyretynowej (ATTR)

Początkowe objawy amyloidozy TTR są zwykle niecharakterystyczne, a jej rozpoznanie jest stawiane w zaawansowanym stadium choroby. Objawy amyloidozy zależą od tego, w którym miejscu gromadzi się niepożądane białko (amyloid). Może więc mieć charakter miejscowy i dotyczyć tylko jednego narządu lub uogólniony w przypadku zajęcia kilku organów.

Do najczęstszych objawów ATTR należą⁶:

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| ○ Ogólne osłabienie i zmęczenie | ○ Problemy z jelitami |
| ○ Obrzęk nóg i kostek | ○ Problemy z oddawaniem moczu |
| ○ Bezsenna | ○ Niskie libido |
| ○ Palpitacje serca | ○ Nudności |
| ○ Utrata masy ciała | ○ Zespół cieśni nadgarstka |

Diagnostyka Amyloidozy TTR

Diagnostyka ATTR jest niezwykle trudna, ponieważ objawy ze strony zajętych narządów często występują pod maską innych, częściej występujących chorób. **W przypadku rodzinnej amyloidozy transtyretynowej (ATTR-m) narządami, które najczęściej są szczególnie uszkodzone, są nerwy obwodowe i serce⁷.**

Początkowe objawy ATTR są zwykle niecharakterystyczne, przez co jej rozpoznanie jest stawiane w zaawansowanym stadium choroby.

- Z uwagi na mnogość objawów choroby, wykrycie ATTR wiąże się często z wieloma wizytami u różnych specjalistów.
- Opóźniona diagnostyka jest dla chorych niezwykle niebezpieczna, gdyż opóźnia ona szansę na włączenie skutecznego leczenia.
- Rozpoznanie ATTR stawiane jest na podstawie potwierdzenia występowania złogów amyloidowych oraz identyfikacji mutacji w genie kodującym TTR w przypadku ATTR-m. Amyloid identyfikuje się na podstawie biopsji np. z podskórnej tkanki tłuszczowej brzucha.
- Dokładne określenie mutacji w badaniach genetycznych jest istotne dla rokowania i leczenia.

⁶ ATTR Amyloidosis: Symptoms, Diagnosis, and Treatments, [w:] „Healthline”. [Amyloidosis Research Consortium \(ARC\) \(arci.org\)](https://www.healthline.com/health/ATTR-amyloidosis). Dostępny 17.03.2021.

⁷ Prof. nadz. dr hab. n. med. J. Grzybowski, *Pod maską kardiomiopatii*, [w:] „Świat lekarza” Nr 2(9) /3D/2021. [Świat Lekarza \(swiatlekarza.pl\)](https://www.swiatlekarza.pl/3D/2021-02-09). Dostępny 17.03.2021

- U pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym pod kątem ATTR-m badanie genetyczne może być wystarczające do postawienia diagnozy⁸.

W przypadku ATTR z objawami kardiomiopatii w celu postawienia właściwej diagnozy niezbędne jest:

- Wykonanie badania scyntygraficznego. Badanie scyntygraficzne stało się kluczową techniką w identyfikacji pacjentów z ATTR-CM. Pozytywny wynik obrazowania SPECT kości, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu – pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR.

W przypadku Transtyretynowej Polineuropatii Amyloidowej (ATTR-PN) istotnym jest:

- Dokładne zebranie wywiadu rodzinnego, który może naprowadzić na właściwą diagnozę.
- U pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym należy zlecić badanie genetyczne, które będzie wystarczające do postawienia diagnozy.

Leczenie Amyloidozy TTR⁹

Wczesna diagnoza ATTR daje szansę skutecznej terapii. Wyróżnia się następujące metody leczenia amyloidozy ATTR.

- **Leczenie przyczynowe:**
 - Przeszczepienie narządów – wiązano nadzieje z przeszczepieniem wątroby, jako obiecującą strategią leczenia ATTR-m, która mogłaby usunąć źródło krążącego patogennego białka ATTR. Niestety wykazano, że po izolowanym przeszczepieniu wątroby występuje poważne ryzyko rozwoju postępującej kardiomiopatii amyloidowej. Dlatego, według International Society for Heart and Lung Transplantation, u młodych pacjentów z ATTR-m należy rozważyć jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby, aby zapobiec progresji choroby ogólnoustrojowej. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z dominacją objawów niewydolności krążenia należy rozważyć izolowane przeszczepienie serca – warto zwrócić jednocześnie uwagę, że ATTR występuje u osób powyżej 50 r.ż., często obciążonych znacząco objawami choroby, stąd kwalifikacja pacjenta do przeszczepu nie zawsze jest oczywista.
 - Farmakologiczne metody leczenia przyczynowego dotyczą m.in. hamowania produkcji transtyretyny. Dotychczas zarejestrowanymi substancjami czynnymi z tej grupy jest patisyran i inotersen. Inne cząsteczki ograniczające wytwarzanie transtyretyny są w trakcie badań klinicznych.
 - Terapia stabilizująca tetrametry – terapią stabilizującą przebieg choroby u pacjentów z polineuropatią ATTR lub kardiomiopatią amyloidową (ATTR-CM) jest leczenie

⁸ Prof. K. Jamroziak, *Czym jest Amyloidoza? W jaki sposób ją diagnozujemy?*, [w:] „Polska Sieć Amyloidozy”. [Polska Sieć Amyloidozy \(amyloidoza.edu.pl\)](https://amyloidoza.edu.pl). Dostępny 17.03.2021.

⁹ Prof. hab. n. med J. Grzybowski, *Jak się leczy amyloidozę transtyretynową?*, [w:] „Polska Sieć Amyloidozy”. <https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/abc-amyloidozy/jak-sie-leczy-amyloidoze-transtyretynowa> Dostępny 17.03.2021.

substancją leczniczą tafamidis, pochodną benoksazolu, która hamuje proces amyloidogenezy.

- **Leczenie objawowe:**

- Leczenie niewydolności serca w przebiegu amyloidozy ATTR odbiega od standardowego postępowania w niewydolności serca o innej etiologii. Chorzy źle tolerują inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-blokery. W przypadku zastoinowej niewydolności stosowane są diuretyki.
- Postępowanie w przypadku polineuropatii obejmuje leczenie bólu oraz rehabilitację.