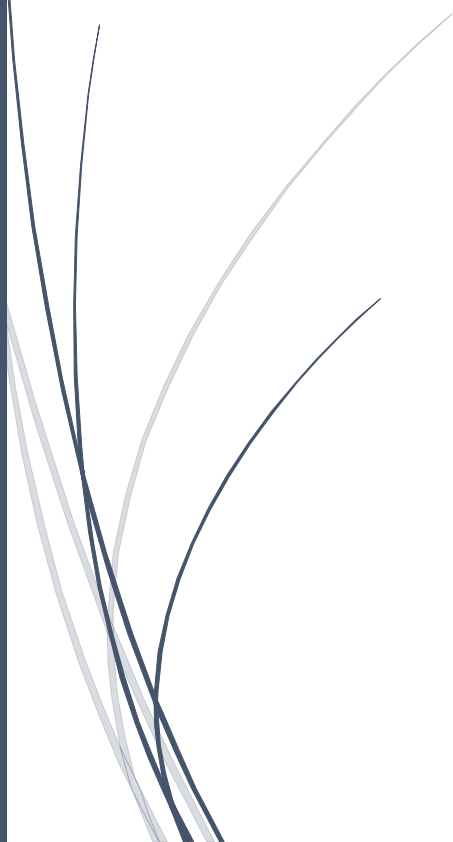




GHID DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN AMILOIDOZA EREDITARA TIP TRANTIRETINA (hATTR)



Cuprins

Introducere	1
1. Diagnosticul amiloidozei ereditare tip transtiretina hATTR	2
1.1. Anamneza	3
1.2. Prezentări clinice:	3
1.3. Investigatii diagnostice	4
2. Evaluarea afectării de organ	5
3. Diagnosticul diferențial	6
4. Tratamentul	7
4.1. Indicații de tratament.....	8
4.2. Terapia în amiloidoză hATTR.....	Error! Bookmark not defined.
A. Terapii specifice amiloidozei	8
B. Terapii simptomatice.....	Error! Bookmark not defined.
5. Monitorizarea	Error! Bookmark not defined.
Bibliografie.....	14

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN AMILOIDOZA SISTEMICĂ TIP TRANSTIRETINA (hATTR)

Introducere

Amiloidoza tip transtiretină este o boală sistemică severă și progresivă, caracterizată de acumularea de fibrile proteice insolubile ce se depozitează la nivel extracelular în diverse organe.

Există două forme de amiloidoză ATTR, în funcție de tipul proteinei: hATTR – transtiretină mutantă și wtATTR – transtiretină non-mutantă (Damy, 2016b) (Connors, 2016)

Amiloidoza familială tip transtiretină (hATTR) este o boală ereditară autozomal dominantă determinată de mutații punctiforme în gena transtiretinei (TTR).

Fiziopatologia hATTR este legată de o mutație în gena transtiretinei localizată pe cromozomul 18 (18q12.1) care determină alterarea structurii proteice, cu modificarea agregării sau metabolismului molecular a acestei proteine plasmatice majore (format dintr-un lanț polipeptidic de 127 aminoacizi împăturiti într-o β -structură). Mutațiile genei TTR determină apariția de tetrameri mutanți și instabili. Tetramerii se descompun în monomeri, care agregă și formează fibrile de amiloid (Benson, 2007) (Hou, 2007) (Roberts JR, 2009) (Zeldenrust, 2010) (Planté-Bordeneuve, 2007) (Ando, 2005).

Transtiretina este o proteină serică fiziologică cu rol de transportor al tiroxinei (T4) și al retinolului. Principala sursă de sinteză este ficatul, dar TTR este sintetizat și în plexul coroid din creier și în epiteliul pigmentar retinian din ochi (Benson, 2001).

hATTR este o boală rară, cu o prevalență globală de 5.000-10.000 de cazuri, cu

o frecvență mai mare în anumite zone "endemice" – Portugalia, Suedia și Japonia (Schmidt, 2018).

Au fost identificate peste 130 mutații TTR, fiecare determinând un fenotip specific al bolii.

Fenotipul hATTR poate fi clasificat în neurologic (ex. Val30Met), cardiologic (ex. Val122Ile) sau mixt.

Cea mai frecventă mutație este Val30Met, identificată predominant în zonele endemice (Soares, 2004).

În România, cea mai frecventă mutație identificată este Glu54Gln, aceasta prezentând fenotip mixt. Primul caz de hATTR Glu54Gln a fost descris în 2012 (Coriu D. A., 2012).

1. Diagnosticul amiloidozei ereditare tip transtiretina hATTR

Criterii de diagnostic
Prezența sindromului sistemic legat de amiloidoză (afectare cardiacă, de sistem nervos, gastrointestinală, oculară, de părți moi sau alte manifestări).
Excluderea amiloidozei AL Imunofixare proteinelor serice și urinare și dozarea de lanțuri ușoare libere de imunoglobuline
Secvențierea genei TTR.
Dovada că amiloidul este format din depozite de TTR (tipizarea amiloidului) – în anumite cazuri

1.1. Anamneza

- AHC: rude cu afectare cardiacă, neuropatie
- APP: sindromul de tunel carpian, alte boli asociate
- Istoricul bolii: debutul bolii (edeme hipoproteinemice sau de insuficiență cardiacă, dispnee, scădere ponderală, leziuni vasculitice, sindrom de ochi uscat, amețeli la trecerea în ortostatism, constipație sau diaree apărute recent, tulburări erectile recent apărute, greață, vărsături, etc.)
- Examen fizic: hipotensiune ortostatică, cașexie, edeme, tulburări de ritm cardiac, hepatomegalie etc.
- Originea pacienților este importanta pentru suspiciunea de amiloidoza familiala tip transtiretina

1.2. Prezentări clinice (Conceicao, 2019):

- <i>Simptome neurologice:</i> durere (arsura, înțepături), parestezie, sindromul picioarelor neliniștite, pierdere de sensibilitate, ataxie, convulsii
- <i>Simptome autonome:</i> disfuncție vezica urinara, disfuncție se, alternanta diaree/constipație, sațietate precoce, amețeala/sincopa la trecerea in ortostatism, scădere ponderala inexplicabila
- <i>Simptome cardiace:</i> dispnee de efort, ortopnee, sincopa, palpitații, edem pulmonar, edeme gambiere
- <i>Afectare părți moi:</i> Sindrom de canal carpian, stenoza lombara, ruptura de tendon, „trigger finger”
- <i>Afectare oculara:</i> Opacități vitreene, glaucom

1.3. Investigații diagnostice

Suspiciunea de amiloidoza hATTR este ridicată în 2 situații distincte:

1. Pacientul simptomatic: Specialistul cardiolog/neurolog sau în urma altei evaluări medicale pentru simptome sugestive
2. Pacientul asimptomatic: În cadrul screeningului familial în cazul unui pacient diagnosticat cu hATTR

Simptomatic (Benson, 2020)	
Cardiologie	Neurologie
Suspiciune clinică, ecocardiografică și ECG • Simptome cardiace de insuficiență cardiacă sau palpitații, sincopă • ECG: microvoltaj, aspect pseudoinfarct. Tulburare de ritm sau de conducere • Ecocardiografie: HVS cu FEVS pastrată, disfuncție longitudinală cu aspect de crutare apicală	Suspiciune clinică și electrofiziologică • Simptome neurologice de polineuropatie periferică și de disfuncție autonomă • EMG: polineuropatie axonală/demielinizare; sindrom de canal carpian • +/-Sudocan, QST
Excludere amiloidoza AL • Electroforeza proteinelor serice cu imunofixare, dozare lanțuri ușoare serice, imunofixare proteine urinare, proteinurie/24h	Excludere cauze alternative de polineuropatie • Amiloidoza AL • Diabetul zaharat, disfuncția tiroidiană, deficitul de vitamină B12, expunerea la toxice (alcool sau medicamente neurotoxice), boli ereditare, boli inflamatorii/infecțioase, boli
Scintigrafie cu Tc99m-HDP, Tc99m-PYP, Tc99m-DPD	

	autoimune, insuficiența renală (Colloca, 2017) (Barrell, 2019) (Katona, 2017) (Asiri, 2020).
Secvențiere gena TTR: hATTR vs. wtATTR	
Biopsie glande salivare/organ afectat pentru identificarea depozitelor de amiloid – necesară în anumite situații	

2. Evaluarea afectării de organ

Cord: Troponina T sau I; NT-proBNP, Ecocardiografie, ECG; eventual IRM cardiac. Scintigrafie cu Tc.
Sistemul nervos: EMG și studii de conducere nervoasă (posibil normale în cazul prezenței neuropatiei de fibre mici = small fiber neuropathy), Sudoscan, QST, evaluare TA clinostatism și ortostatism.
Consult oftalmologic
Rinichi: Creatinina, uree, acid uric, sumar de urină, proteinurie/24h

3. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al amiloidozei hATTR cu alte tipuri de amiloidoză și cu alte tipuri de boli cardiace (cardiomiopatii hipertrofice) sau neurologice (polineuropatii de alte etiologii)

Alte forme de amiloidoză	Boli cardiace/neurologice/altele
Amiloidoza AL	Boli cardiace: Cardiomiopatie hipertrofica, Boala cardiaca hipertensiva, Stenoza aortica, Boli infiltrative (ex. Sarcoidoza, Boala Fabry, hemocromatoza)
Amiloidoza AA (complicație a bolilor inflamatorii cronice: PAR, bronșiectazii, boală Crohn, osteomielită, febră familială Mediteraneeană)	Boli neurologice (CIDP, neuropatia diabetica, stenoza spinala lombara, polineuropatia axonala idiopatica)
Amiloidoza localizată (arborele traheobronșic, tract urinar, cutanat)	Boli gastrointestinale: ex. Boala Crohn, Sindrom de intestin iritabil Sindrom de canal carpian

4. Tratamentul

Tratamentul in amiloidoza hATTR se împarte in terapii specifice pentru amiloidoza si terapii simptomatice. (Ando, 2022)

Terapii specifice amiloidozei:

- Inhibiția sintezei transtiretinei amiloidogene: Transplant hepatic, siRNA, oligonucleotide antisense si CRISPR/Cas9
- Stabilizarea tetramerului de transtiretina: diflunisal, tafamidis si AG10
- Îndepărtarea amiloidului ATTR si/sau a speciilor de TTR anormale: terapia pe baza de anticorpi

Terapii simptomatice:

- Durerea neuropată
- Tulburările gastrointestinale
- Simptomele cardiace
- Hipotensiunea ortostatica
- Afectarea oculara
- Afectarea renala

4.1. Indicații de tratament

INDICATII DE TRATAMENT: Amiloidoza hATTR simptomatica prin neuropatie (stadiu I sau II) sau cardiomiopatie.

4.2. Terapia în amiloidoza hATTR

A. Terapii specifice amiloidozei:

1. Inhibiția sintezei transtiretinei amiloidogene:

a. Transplantul hepatic

Transplantul hepatic fost primul tratament specific pentru hATTR. Îndepărtează sursa de sinteza a proteinei patologice. Este eficient în întârzierea progresiei bolii în cazul variantei Val30Met cu debut precoce, însă cu prognostic mai puțin favorabil în cazurile cu debut tardiv sau variantele non-Val30Met. Există variante care nu prezintă indicație de transplant hepatic, cum sunt cele cu afectare oculomeningeală. Prin apariția de tratamente farmacologice eficiente, utilizarea transplantului hepatic a prezentat o scădere constantă în ultimii 10 ani.

Progresia ATTR nu este oprită de transplantul hepatic, deoarece depunerile de amiloid deja existente atrag proteina TTR sălbatică produsă de noul ficat.

b. Terapia de RNAi (interferența ARN)

Patisiran bazat pe tehnologia ARN de interferență ținteste ambele forme de TTR mutată și sălbatică prin blocarea sintezei la nivel hepatic. Utilizează siRNA (small interfering RNA) care se leagă de complexul RISC (RNA induced silencing complex), ducând la degradarea ARN-ului mesager înainte ca proteina TTR să poată fi produsă. Acesta prezintă un mecanism de livrare eficient prin nanoparticule lipidice care determină o reducere durabilă a nivelului

Societatea Română de Hematologie

de TTR circulant. A determinat reducerea cu 81% a nivelului TTR circulant din sânge și îmbunătățirea scorurilor neurologice (mNIS+7) și a calității vieții (Norfolk QOL-DN).

Vutrisiran este un medicament RNAi de generația a doua, cu administrarea subcutanată la 3 luni și reduce nivelul seric de TTR cu până la 97%.

c. Oligonucleotide antisens (ASO)

Inotersen este un fragment scurt de nucleotide care se leagă de ARNm al TTR și semnalizează enzima RNaza H1 să distrugă ARNm, scăzând astfel producția de proteină TTR (mutantă și salbatică). Ameliorează scorurile neurologice (mNIS+7) și calitatea vieții (Norfolk QoL-DN). Reacțiile adverse descrise în studii au fost trombocitopenia (3%) și glomerulonefrita (3%).

Eplotersen este un ASO modificat, cu eficacitate crescută și toxicitate redusă prin livrarea mai specifică spre ficat.

d. CRISPR/Cas9 (NTLA-2001)

Tehnologia CRISPR/Cas9 (NTLA-2001) reprezintă cea mai recentă frontieră în tratamentul ATTR, trecând de la „silentierea” temporară la editarea genetică permanentă.

Se administrează o singură dată, intravenos și utilizează un ARN ghid (pentru a găsi gena TTR) și ARNm pentru enzima Cas9 (foarfeca moleculară), livrate prin nanoparticule lipidice (LNP). Această terapie este actual în curs de investigații pentru hATTR și wtATTR.

2. Stabilizarea tetramerului de transtiretina

a. Diflunisal

Diflunisal este un antiinflamator nesteroidian (AINS) care ocupă situsurile de legare ale tiroxinei de pe tetramerul TTR și previne desfacerea tetramerului în monomeri. În studii clinice, diflunisal a redus progresia neuropatiei cu 69% pe o perioadă de 24 luni și sugerează o supraviețuire mai bună versus placebo. Diflunisal este considerat sigur pentru pacienții cu ClCr >30-40 ml/min, NYHA<IV, absența tratamentului anticoagulant. Necesită monitorizare a funcției renale și adesea protecție gastrică.

b. Tafamidis

În neuropatia ATTR, Tafamidis 20 mg a demonstrat cel mai bun răspuns la pacienții în stadiu incipient (scor NIS<10), însă toți pacienții au prezentat progresie. Determină o încetinire a progresiei bolii.

În cardiomiopatia ATTR, Tafamidis 61 mg a redus semnificativ mortalitatea versus placebo (29.5% vs. 42.9%), a redus rata de spitalizare cardiovasculară cu 32%, a determinat un declin mai lent al distanței de mers (6-MWT) și calității vieții (KCCQ-OS). Tafamidis este prezent și în LCR și corpul vitros, fără indicație de tratament pentru dormele oculomeningeale în acest moment.

c. AG10 (Acoramidis)

Acoramidis este un stabilizator de transtiretina de generație nouă, fiind conceput să imite varianta protectoare naturală Thr119Met. Ocupă ambele situsuri de legare ale tiroxinei de pe tetramerul de TTR și previne disocierea tetramerului mai eficient decât alți stabilizatori monovalenți. În studiile de fază II a dus la o stabilizare de peste 90% a TTR și la o creștere semnificativă a concentrației serice a TTR. În studiile de fază III, nu a atins obiectivul primar (6-MWT), dar s-au raportat beneficii semnificative în calitatea vieții (KCCQ-OS), stabilizarea biomarkerilor cardiaci (NT-proBNP) și nivelul de stabilizare a proteinei. A fost aprobat recent de FDA pentru tratamentul cardiomiopatiei ATTR (ereditară și wild-type).

d. Tolcapone

Tolcapone este un medicament deja utilizat în tratamentul bolii Parkinson, actual investigat pentru tratamentul ATTR cu afectare SNC. Acționează ca stabilizator kinetic, legând tetramerul de TTR în mod similar cu tafamidis și acoramidis. În studii de fază IIa, tolcapone a demonstrat o stabilizare robustă a TTR plasmatic.

3. Îndepărtarea amiloidului ATTR – anticorpi monoclonali**a. Coramitug (fostul PRX004)**

A demonstrat o reducere semnificativa statistic a NT-proBNP in studiile de faza 2.

b. Clirarnitug (fostul NI006/NI301A)

Anticorp recombinant uman vizeaza specific formele pliate gresit ale TTR, fara a se lega de tetramerul normal. A demonstrata reducerea incarcarii cu amloid cardiac (evaluat prin scintigrafie si RMN) dupa 12 luni, in studiul de faza 1b. Actual in faza 3.

B. Terapii simptomatice:

1. Durerea neuropata

Tratamentul durerii se face pe trepte, in functie de severitate.

Prima linie de terapie a durerii cuprinde inhibitori ai recaptarii serotoninei si noradrenalinei (IRSN) – duloxetina si venlafaxina si gabapentinoide – gabapentinul si pregabalinul.

A doua linie cuprinde analgezice orale (opioide slabe: tramadol si tapentadol) si agenti topici (plasturi cu lidocaina 5% si plasturi cu capsaicina 8%).

A treia linie (opioide puternice) este rezervata cazurilor refractare si cuprinde morfina, oxycodona, metadona orală.

2. Tulburările gastrointestinale

- a. Gastropareza manifestata prin sațietate precoce, balonare, greață. Se recomanda modificări dietetice (mese reduse cantitativ si frecvente, sărace in grăsimi si fibre solubile), prokinetice (eritromicina, domperidona). In episoadele acute se utilizează metoclopramid iv/im pe termen scurt si reechilibrare hidroelectrolitica

- b. Constipația cronică

- i. Prima linie: laxative osmotice si polietilenglicol
- ii. Agenți noi: linaclotida, lubiprostona sau prucaloprida

c. Diaree

- i. Rifamixina: cicluri lunare (zilele 1-7) urmare de probiotice
- ii. Antidiareice: loperamid (la nevoie)
- iii. Cazuri refractare: octreotid sau tinctura de opiu
- iv. Ultima soluție: daca tratamentul eșuează complet, se poate lua in discuție stoma.

3. Simptomele cardiace

- a. Retenția hidrica: diuretice de ansa (furosemid), antagonisti ai receptorilor de mineralocorticoizi (spironolactona, eplerenona)
- b. Medicația standard: limitarea utilizării beta-blocantelor, inhibitorii ACE sau ARB. Se administrează in cazul absentei contraindicațiilor si se inițiază cu doze reduse.
- c. Aritmii si dispozitive cardiace: anticoagularea in cazul tulburarilor de ritm/trombozei atriale; cardiostimulatorul implantabil (pentru bradicardia semnificativa/BAV), ICD (utilitate limitata)

4. Hipotensiunea ortostatica

- a. Non-farmacologic:
 - i. Ciorapi compresivi
 - ii. Hidratare
 - iii. Eliminarea factorilor agravanți: medicatie antihipertensiva (carvedilol, nitrati, clonidina), medicamente urologice (tamsulosin), medicamente neurologice/psihiatrice (tizanidina, antidepresive triciclice), sildenafil.

Societatea Română de Hematologie

b. Farmacologic specific:

- i. Înlocuitori de noradrenalina: midodrina, droxidopa
- ii. Tratamente nespecifice: fludrocortizon (evitat în caz de insuficiența cardiacă congestivă deoarece favorizează retenția hidrică și edemele), octreotid

5. **Afectarea oculară:** lubrifiere oculară cu lacrimi artificiale, vitrectomie pentru îndepărtarea depozitelor de amiloid, trabeculectomie în caz de glaucom rezistent la tratament

6. **Afectarea renală:** managementul insuficienței renale cronice cu EPO, fier intravenos, hemodializa

5. Monitorizarea

A. Monitorizarea pacienților simptomatici

Monitorizarea progresiei bolii sub tratament în amiloidoza ATTR rămâne o provocare, deoarece nu există criterii validate încă pentru răspuns la tratament. (Ando, 2022)

Spre deosebire de amiloidoza AL, unde markerii hematologici sunt clari, în ATTR monitorizarea este dificilă.

Se face monitorizare multidisciplinară periodică, la intervale de 6-12 luni, în funcție de severitate:

- Cardiologie: NT-proBNP, Troponina, ECG, Holter ECG, Ecocardiografie, Scintigrafie Tc99m (la 2 ani), RMN cardiac
- Neurologie: scor mNIS+7, EMG
- Nefrologie: Creatinina, ClCr, Proteinurie/24h sau Pu/Cu

Societatea Română de Hematologie

- Oftalmologie: Examen fund de ochi, tensiune oculara
- Nutriție: mBMI

B. Monitorizarea purtătorilor sănătoși

Protocolul de monitorizare a purtătorilor asimptomatici ai mutației genei TTR se bazează pe calcularea vârstei preconizate de debut (PADO), pentru a surprinde boala în faza cea mai incipientă, când tratamentul este cel mai eficient.

1. Stabilirea momentului de start (PADO) – vârsta de debut este influențată de tipul mutației și de istoricul familial (fenomenul de anticipare, unde boala poate debuta mai devreme la generațiile următoare)
 - a. Regula celor 10 ani: monitorizarea trebuie să înceapă cu 10 ani înainte de vârsta preconizată de debut.
 - b. Baseline: este esențială efectuarea unui set complet de investigații inițiale pentru a stabili valorile de referință ale pacientului.
2. Frecvența monitorizării
 - a. Inițial: Evaluare anuală
 - b. Pe măsură ce se apropie PADO: Frecvența vizitelor crește, în special pentru genotipurile cu progresie rapidă (ex. anumite variante non-Val30Met)
3. Ce trebuie monitorizat
 - a. Cardiac: biomarkeri (NT-proBNP, TnI), ECG, ecocardiografie cu strain
 - b. Neurologic: Examinare clinică pentru identificarea neuropatiei de fibre subțiri, teste de funcție autonomă

Bibliografie

Ando, Y. N. M. & A. S., 2005. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Archives of neurology, 62(7), p. 1057–1062.

Ando, Y. D. A. M.B. et al. 2022. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*, 29(3), 143-155.

Benson, M., 2001. Amyloidosis. În: B. A. S. W. e. a. Scriver CR, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease Part 22 connective tissue*. 8th ed.. New York (NY): McGraw Hill Book Co, p. 5345-5378.

Benson, M. D. & K. J. C., 2007. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle & nerve*, 36(4), p. 411-423.

Benson, M. D. R., 2020. Diagnosis and screening of patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16 749-758.

Connors, L. H. S. F. S. M. S. F. S. F. R. F. L. B. J. L. & S. D. C., 2016. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*, 133(3), p. 282-290.

Conceição, I. D. T. R. M. G. L. A. S. L. M. S. M. S. S. T. I. & U. M., 2019. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 26(1), p. 3-9.

Coriu, D. A. C. T. R. B. S. D. C. M. C. L. .. & S. A., 2012. New transthyretin variant Glu54Gln associated with familial amyloidosis. Groningen, The Netherlands, GUARD (Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development), pp. 357-360.

Damy, T. M. M. S. R. C. P.-B. V. K. O. N. M. R. S. O. B. & K. A. V., 2016b. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open heart*, 3(1), p. e000289.

Hou, X. A. M. I. & S. D. H., 2007. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *The FEBS journal*, 274(7), p. 1637-1650.

Planté-Bordeneuve, V. F. A. L. T. Z. C. L. C. A. D. & S. G., 2007. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*, 69(7), p. 693-698.

Roberts JR, e. a., 2009. *Amyloidosis: Transthyretin-Related*. Medscape.

Schmidt, H. H. W.-C. M. B. M. F. C. J. A. C. A. S. H. M. S. M. F. S. & A. L., 2018. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*, 57(5), p. 829-837.

Soares, M. L. C. T. S. A. H. G. S. M. J. K. D. L. & B. J. N., 2004. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *European journal of human genetics : EJHG*, 12(3), p. 225-237.

Zeldenrust, S., 2010. Amyloidosis: Diagnosis and Treatment (Contemporary Hematology).
În: S. V. R. Morie A. Gertz, ed. Totowa: Humana Press.