

### ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

#### Наименование на заболяването

Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR FAP)

#### Определение на заболяването

Амилоидозите са широк спектър от заболявания на вторичната протеинова структура, при които нормално разтворим протеин образува неразтворими извънклетъчни фибрилни отлагания, което води до нарушена функция на органите. Всички видове амилоид съдържат един основен фибрилерен белтък, който определя вида на амилоида, както и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилерни белтъци са описани при амилоидозите при хора, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв протеин, който формира човешки амилоидни фибрили, е транстиретин (TTR).

TTR действа като транспортен белтък за тироксин в плазмата. TTR също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици, всяка от по 127 аминокиселини. TTR е наричан преалбумин, защото мигрира в посока на анода спрямо албумина на серумна електрофореза, но това име е подвеждащо, тъй като TTR не е прекурсор на албумина. Мономерът на TTR съдържа осем антипаралелни бета нагънати листови домени. TTR може да бъде открит в плазмата и в гръбначномозъчната течност и се синтезира главно в черния дроб и хориоидния плексус на мозъка и в по-малка степен, в ретината. Генът му се намира върху дългото рамо на хромозома 18 и съдържа 4 екзона и 3 интрона.

TTR мутациите ускоряват процеса на образуване на TTR амилоид и са най-важния рисков фактор за развитие на клинично значима АТТР. Повече от 85 амилоидогенни TTR варианти предизвикат системна фамилна амилоидоза. Възрастта на поява на симптомите, моделът на засягане на органи, както и хода на заболяването варират, но повечето мутации са свързани със сърдечно и/или неврологично засягане. Стомашно-чревният тракт, стъкловидното тяло, белите дробове и карпалният лигамент са също често засегнати.

Амилоидогенните TTR мутации дестабилизируют TTR мономерите или тетрамерите, което позволява на молекулата по-лесно да придобие амилоидогенна междинна структура. Други неизвестни фактори също играят роля в образуването на TTR амилоид, тъй като клиничните прояви на заболяването се различават значително сред хората, които носят един и същи вариант на TTR.

Когато периферните нерви са значително засегнати, болестта се нарича фамилна

амилоидна полиневропатия (ФАП). При предимно засягане на сърцето болестта се нарича фамилна амилоидна кардиомиопатия (ФАК). Независимо от това кой орган основно е увреден, общият термин е амилоидоза от транстиретинов тип, съкратено АТТР.

Повечето варианти, които причиняват фамилна АТТР, са редки, но някои са често срещани при определени групи от населението. Прието е ТТР вариантите да се изписват с нормалната аминокиселина, която се намира на съответната позиция в протеина, следвана от номера на аминокиселината от аминотерминалния край, както и от вариантната аминокиселина, означени или с помощта на 3-буквен, или с еднобуквен аминокиселинен код.

Протеинът ТТР разполага с къса сигнална последователност от 20 аминокиселини в N-крайния домен. Тази последователност се отстранява при зреенето на протеина. Това води до изместване в номерацията на аминокиселините при описването на мутациите в ТТР гена. В момента се прилага комбинирана номенклатура, съгласно Mutations in Hereditary Amyloidosis – [[http://amyloidosismutations.com/main\\_menu.html](http://amyloidosismutations.com/main_menu.html)]

Първите прояви често са неспецифични симптоми като слабост и загуба на тегло. Началните симптоми зависят от конкретния вариант на ТТР и засегнатите орган(и). Амилоидното отлагане в определен орган води до подобни клинични последици и поради това подобни оплаквания, независимо от вида отложен амилоид. Например, сърдечната АТТР и сърдечната АЛ предизвикват подобни симптоми. Най-честите места на отлагане са следните:

#### Сърдечно-съдово засягане

- Пациентите с отлагане на амилоид в сърцето могат да имат симптоми от застойна сърдечна недостатъчност (т.е. диспнея при усилие, периферни отоци) и/или аритмии (т.е. сърцебиене, замаяност, синкоп).
- Отлагането в субендотела на периферните кръвоносни съдове може да доведе до тежка ортостатична хипотония.

#### Неврологично засягане

- Перифернонервното засягане често е първоначален симптом на заболяването с развитие на сензомоторна полиневропатия. Характерни са хипералгезията и нарушеният усет за температура.
- Честа е и вегетативната дисфункция, проявявана като сексуални или уринарни нарушения.

#### Стомашно-чревно засягане

- Пациентите със стомашно-чревни отлагания се оплакват от диария и/или запек.
- Срещат се също и гадене и повръщане, тежест в корема, рядко болка.
- Наблюдава се в напредналите стадии синдром на малабсорбция, диария или кашави изпражнения, подуване на корема, къркорене на червата, загуба на тегло, умора, слабост, анемия.

#### Синдром на карпалния тунел

- Слабост и парестезии на едната или на двете ръце, което предполага участието на карпалния лигмент, често са началните симптоми при пациенти с варианта на ТТР L58H. Това може да се наблюдава и при пациенти с други варианти. Понякога предшества другите клинични прояви с повече от 20 години.
- Пациенти с ТТР с нормална последователност също може да развият локализирано симптоматично отлагане в карпалния лигамент.

<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
E85.1
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
ORPHA85447
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
<p>От началото на 2008 г. в България е възможно ДНК изследване за дефекти в гена за ТТР. Това значително улесни изследването на болните с клинични данни за заболяването.</p> <p>Понастоящем са идентифицирани 60 засегнати семейства с четири различни мутации, причиняващи заболяването: Glu89Gln - 48 фамилии с 71 засегнати and 54 асимптомни носители; Val30Met – 6 фамилии със 7 засегнати and 15 асимптомни носители; Ser77Phe – 5 фамилии с 4 засегнати and 1 асимптомен носител; Ser52Pro – 1 фамилия с 1 засегнат. Glu89Gln е най-честата ТТР мутация в България и се среща при 86% от болните. Тази мутация е специфична за балканско-средиземноморския район. В България ендемични области за тази мутация са Благоевградска и Кюстендилска области. Клиничният фенотип, свързан с нея, е добре дефиниран: средна възраст на началото 51,7 г с малки различия между мъжете и жените; повече от 2/3 от пациентите имат начало между 45-60 г.; случаи с начало преди 45 г. и след 60 г. са относително редки.</p>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сарафов С, Гергелчева В, Господинова М, Матева Л, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Търнев И. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР ФАП) – консенсус за диагностика, проследяване и лечение в България. Медикарт, 2013, 5, 53-60</li> <li>2. Петрова И, Трайков Л, Търнев И, Трайкова И. Два случая с фамилна амилоидна полиневропатия. Неврологична и психиатрична практика, 2008, 2, 7-8.</li> <li>3. Търнев И, Сарафов С, Гергелчева В. Лечение на транстиретинова фамилна полиневропатия с виндакел. Сп. Health, 2013, 3, 33-36.</li> <li>4. Господинова М, Сарафов С, Гергелчева В, Кунева З, Търнев И, Денчев С. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Българска кардиология, том XX, 2014 № 1, 33-39.</li> <li>5. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20</li> </ol>
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
ТТР-ФАП е рядко генетично заболяване с 8000-10 000 болни, описани всветовен мащаб. В някои райони, считани за ендемични, болестността е висока- Северна Португалия 151/100,000, Северна Швеция 104/100,000, Япония 1.5/100,000 човека население.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V: Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. Amyloid 2008, 15:181–186.</li> </ol>

2. Planté-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, Said G, Bonaiti-Pellie C: Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. J Med Genet 2003, 40:e120.
3. Saporta MA, Zaros C, Cruz MW, Andre C, Misrahi M, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V: Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. Eur J Neurol 2009, 16:337–341.
4. Drugge U, Andersson R, Chizari F, Danielsson M, Holmgren G, Sandgren O, Sousa A: Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: a pedigree analysis. J Med Genet 1993, 30:388–392.
5. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J: Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet 1995, 60:512–521.

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването отговаря на критериите за рядко заболяване.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

**Лабораторни изследвания**

Показателите от рутинните лабораторни изследвания (кръвна картина, биохимия) при болните с ТТР - ФАП остават за дълъг период от време в референтни граници и се променят по неспецифичен начин в крайния стадий на заболяването и включват: нормохромна нормоцитна анемия, електролитни нарушения; вторични на сърдечната недостатъчност или малабсорбцията в различна степен хипопротеинемия, хипоалбуминемия и протеинурия и намалена скорост на гломерулна филтрация при пациенти с бъбречно отлагане.

**Биопсия с оцветяване с Конго червено и лабораторни тестове**

- Амилоидозата (всички видове) се диагностицира окончателно на базата на демонстриране на свързващо Конго червено вещество в биопсичен материал. В продължение на много години, ректалната биопсия е предпочитана процедура, когато се подозира системна амилоидоза. Сега се знае, че капилярите в подкожната мастна тъкан често са въввлечени при АТТР и при някои други видове системна амилоидоза; ето защо аспирацията на подкожна мастна тъкан често осигурява достатъчно тъкан за диагностициране на амилоид, както и за по-нататъшни изследвания, като например имунологични. От друга страна, биопсията на орган с нарушена функция, като сърцето или стомашно-чревния тракт, има предимството окончателно да установи причинно-следствена връзка между органната дисфункция и отлагането на амилоид.

- Отлагане на АТТР в периферните нерви води до аксонална дегенерация на малките нервни влакна, което причинява полиневропатия. Диагнозата може често да бъде поставена чрез биопсия на суралния нерв, въпреки че депозитите могат да бъдат разположени проксимално от този нерв и следователно да не бъдат открити в биопсичния материал.

- Други потенциални обекти за биопсия са слюнчените жлези, миокарда, стомаха, правото черво, или друг орган, при който се подозира тежко засягане.

- Не трябва да се приема, че амилоидът е от ТТР тип въз основа единствено на оцветяването с Конго червено и клиничната картина. След установяването на диагноза

амилоидоза при оцветяването с Конго червено, специфичният вид амилоидоза трябва да се определи с имунологично изследване на биопсичен материал чрез използване на антисерум срещу ТТР. Контролни антисеруми срещу други видове амилоидни прекурсори, включително леките вериги на имуноглобулините и амилоид А протеина, също трябва да се използват, за да се потвърди специфичното вещество. Дори и пациенти, за които е известно, че носят вариант на ТТР, в идеалния случай трябва да имат диагноза, потвърдена с имунологични методи, за да се изключи възможността за наличие на друг вид амилоидоза.

- Отдиференцирането между АТТР и АЛ сърдечна амилоидоза е особено трудно единствено на базата на клиничната картина . Без имунологична идентификация на отложения протеин, неправилната диагноза на АТТР при пациент с АЛ или обратното, може да доведе до неефективно или вредно лечение.

#### Сърдечни изобразяващи изследвания

- Сърдечното отлагане при много от пациентите е най-сериозното усложнение на АТТР; сърдечното засягане обикновено трябва да се оценява и следи чрез образни и функционални изследвания.

- Нито един неинвазивен тест не е достатъчно чувствителен или специфичен, за да постави окончателна диагноза на сърдечната амилоидоза, въпреки че ехокардиографията и електрокардиографията, особено когато се използват и двете, може в голяма степен да предположат наличието на сърдечна амилоидоза (от всякакъв вид).

- Най-полезният неинвазивен диагностичен тест за сърдечна амилоидоза е ехокардиографията, която позволява визуализация на увеличената дебелина на камерните стени и септума с изглед като грануларно „светене”. Тази находка не е достатъчно чувствителна и специфична, за да има диагностична стойност, но когато е налице е значително показателна. Оценката на диастолната функция с Доплер ехокардиография разкрива нарушена камерна релаксация рано в хода на заболяването, което прогресира до рестриктивен тип камерно пълнене. Фракцията на изтласкване е съхранена дълго време. Други ехокардиографски находки включват клапно задебеляване, клапна недостатъчност и уголемяване на предсърдието.

- Други сърдечни изобразяващи изследвания са МРТ и нуклеарната сцинтиграфия.

Електрокардиография - Класическа находка при електрокардиография е QRS комплекс с нисък волтаж в периферните отвеждания. В някои случаи на електрокардиограмата може да се наблюдава псевдоинфарктен образ. Наблюдават се различни аритмии и нарушения в проводимостта, които могат да бъдат и животозастрашаващи.

Електроневрографско изследване – характерно е развитието на аксонална полиневропатия с първоначално засягане на сетивните влакна на долни крайници и последващо засягане и на двигателните влакна. При някои пациенти дебютът на периферно-нервното засягане е с карпал-тунел синдром. Проследяването на пациенти с електроневрография може да бъде полезно за оценка тежестта на засягането и на отговора към патогенетичното лечение.

За оценка на ангажирането на органите на храносмилателната система се препоръчва едно или повече от следните изследвания: абдоминална ехография, контрастна рентгенография, горна и /или долна гастро-интестинална ендоскопия,

компютърна томография или магнитно-резонансна ентеро- или колонография, капсулна ендоскопия.

#### Генетични изследвания

- Генетичните изследвания за търсене на мутации в ТТР гена, могат да бъдат полезни при много пациенти с АТТР, за ранна диагностика и профилактика в засегнатите семейства.

- Най-подходящ диагностичен ДНК тест е PCR и директно секвениране на ТТР гена.

- Определянето на това дали е налице мутация в ТТР гена е важно, защото възможностите за лечение на АТТР с мутантна последователност се различават от тези за АТТР с нормална последователност. Информацията за мутацията в ТТР гена също може да бъде от полза и за други членове на семейството с повишен риск.

- Необходимо е провеждане на медико-генетична консултация в семейството.

#### Хистологични находки

Биопсията на засегнатия орган, последвана от рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин разкрива хомогенен интерстициален еозинофилен материал. Амилоидът, оцветен с Конго червено и гледан под поляризирана светлина, изглежда ярко зелен. Специфичното оцветяване с антитела срещу ТТР доказва диагнозата на АТТР, за разлика от други видове амилоидоза, които имат сходно проявление след оцветяване с хематоксилин еозин или Конго червено.

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Brain. Jul 2000;123 (Pt 7):1495-504. [Medline].
2. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. Amyloid. Sep 2006;13 (3):143-53. [Medline].
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. Jul 2005;62(7):1057-62. [Medline].
4. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Amyloid. Dec 1998;5 (4):288-300. [Medline].
5. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. Neurology. Sep 1998;51(3):708-14. [Medline].
6. Montagna P, Marchello L, Plasmati R, et al. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Oct 1996;101(5):423-30. [Medline].
7. Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). Amyloid. Aug 2003;10 Suppl 1:67-76. [Medline].
8. Damas AM, Saraiva MJ. Review: TTR amyloidosis-structural features leading to protein aggregation and their implications on therapeutic strategies. J Struct Biol. Jun 2000;130(2-3):290-9. [Medline].

#### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

##### Лабораторни изследвания

Показателите от рутинните лабораторни изследвания (кръвна картина, биохимия) при

болните с ТТР - ФАП остават за дълъг период от време в референтни граници и се променят по неспецифичен начин в крайния стадий на заболяването и включват: нормохромна нормоцитна анемия, електролитни нарушения; вторични на сърдечната недостатъчност или малабсорбцията в различна степен хипопротеинемия, хипоалбуминемия и протеинурия и намалена скорост на гломерулна филтрация при пациенти с бъбречно отлагане.

#### Биопсия с оцветяване с Конго червено и лабораторни тестове

- Амилоидозата (всички видове) се диагностицира окончателно на базата на демонстриране на свързващо Конго червено вещество в биопсичен материал. В продължение на много години, ректалната биопсия е предпочитана процедура, когато се подозира системна амилоидоза. Сега се знае, че капиллярите в подкожната мастна тъкан често са въввлечени при АТТР и при някои други видове системна амилоидоза; ето защо аспирацията на подкожна мастна тъкан често осигурява достатъчно тъкан за диагностициране на амилоид, както и за по-нататъшни изследвания, като например имунологични. От друга страна, биопсията на орган с нарушена функция, като сърцето или стомашно-чревния тракт, има предимството окончателно да установи причинно-следствена връзка между органната дисфункция и отлагането на амилоид.

- Отлагане на АТТР в периферните нерви води до аксонална дегенерация на малките нервни влакна, което причинява полиневропатия. Диагнозата може често да бъде поставена чрез биопсия на суралния нерв, въпреки че депозитите могат да бъдат разположени проксимално от този нерв и следователно да не бъдат открити в биопсичния материал.

- Други потенциални обекти за биопсия са слюнчените жлези, миокарда, стомаха, правото черво, или друг орган, при който се подозира тежко засягане.

- Не трябва да се приема, че амилоидът е от ТТР тип въз основа единствено на оцветяването с Конго червено и клиничната картина. След установяването на диагноза амилоидоза при оцветяването с Конго червено, специфичният вид амилоидоза трябва да се определи с имунологично изследване на биопсичен материал чрез използване на антисерум срещу ТТР. Контролни антисеруми срещу други видове амилоидни прекурсори, включително леките вериги на имуноглобулините и амилоид А протеина, също трябва да се използват, за да се потвърди специфичното вещество. Дори и пациенти, за които е известно, че носят вариант на ТТР, в идеалния случай трябва да имат диагноза, потвърдена с имунологични методи, за да се изключи възможността за наличие на друг вид амилоидоза.

- Отдиференцирането между АТТР и АІ сърдечна амилоидоза е особено трудно единствено на базата на клиничната картина . Без имунологична идентификация на отложения протеин, неправилната диагноза на АТТР при пациент с АІ или обратното, може да доведе до неефективно или вредно лечение.

#### Сърдечни изобразяващи изследвания

- Сърдечното отлагане при много от пациентите е най-сериозното усложнение на АТТР; сърдечното засягане обикновено трябва да се оценява и следи чрез образни и функционални изследвания.

- Нито един неинвазивен тест не е достатъчно чувствителен или специфичен, за да постави окончателна диагноза на сърдечната амилоидоза, въпреки че ехокардиографията и електрокардиографията, особено когато се използват и двете, може в голяма степен да предположат наличието на сърдечна амилоидоза (от всякакъв вид).

- Най-полезният неинвазивен диагностичен тест за сърдечна амилоидоза е ехокардиографията, която позволява визуализация на увеличената дебелина на камерните стени и септума с изглед като грануларно „светене”. Тази находка не е достатъчно чувствителна и специфична, за да има диагностична стойност, но когато е налице е значително показателна. Оценката на диастолната функция с Доплер ехокардиография разкрива нарушена камерна релаксация рано в хода на заболяването, което прогресира до рестриктивен тип камерно пълнене. Фракцията на изтласкване е съхранена дълго време. Други ехокардиографски находки включват клапна задебеляване, клапна недостатъчност и уголемяване на предсърдието.

- Други сърдечни изобразяващи изследвания са МРТ и нуклеарната сцинтиграфия.

Електрокардиография - Класическа находка при електрокардиография е QRS комплекс с нисък волтаж в периферните отвеждания. В някои случаи на електрокардиограмата може да се наблюдава псевдоинфарктен образ. Наблюдават се различни аритмии и нарушения в проводимостта, които могат да бъдат и животозастрашаващи.

Електроневрографско изследване – характерно е развитието на аксонална полиневропатия с първоначално засягане на сетивните влакна на долни крайници и последващо засягане и на двигателните влакна. При някои пациенти дебютът на периферно-нервното засягане е с карпал-тунел синдром. Проследяването на пациенти с електроневрография може да бъде полезно за оценка тежестта на засягането и на отговора към патогенетичното лечение.

За оценка на ангажирането на органите на храносмилателната система се препоръчва едно или повече от следните изследвания: абдоминална ехография, контрастна рентгенография, горна и /или долна гастро-интестинална ендоскопия, компютърна томография или магнитно-резонансна ентеро- или колонография, капсулна ендоскопия.

#### Генетични изследвания

- Генетичните изследвания за търсене на мутации в TTR гена, могат да бъдат полезни при много пациенти с АТТР, за ранна диагностика и профилактика в засегнатите семейства.

-Най-подходящ диагностичен ДНК тест е PCR и директно секвениране на TTR гена.

- Определянето на това дали е налице мутация в TTR гена е важно, защото възможностите за лечение на АТТР с мутантна последователност се различават от тези за АТТР с нормална последователност. Информацията за мутацията в TTR гена също може да бъде от полза и за други членове на семейството с повишен риск.

- Необходимо е провеждане на медико-генетична консултация в семейството.

#### Хистологични находки

Биопсията на засегнатия орган, последвана от рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин разкрива хомогенен интерстициален еозинофилен материал. Амилоидът, оцветен с Конго червено и гледан под поляризирана светлина, изглежда ярко зелен.



Специфичното оцветяване с антитела срещу ТТР доказва диагнозата на АТТР, за разлика от други видове амилоидоза, които имат сходно проявление след оцветяване с хематоксилин еозин или Конго червено.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*. Jul 2000;123 (Pt 7):1495-504. [Medline].
2. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. *Amyloid*. Sep 2006;13 (3):143-53. [Medline].
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*. Jul 2005;62(7):1057-62. [Medline].
4. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. Dec 1998;5 (4):288-300. [Medline].
5. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. Sep 1998;51(3):708-14. [Medline].
6. Montagna P, Marchello L, Plasmati R, et al. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Oct 1996;101(5):423-30. [Medline].
7. Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). *Amyloid*. Aug 2003;10 Suppl 1:67-76. [Medline].
8. Damas AM, Saraiva MJ. Review: TTR amyloidosis-structural features leading to protein aggregation and their implications on therapeutic strategies. *J Struct Biol*. Jun 2000;130(2-3):290-9. [Medline].

**Алгоритми за лечение на заболяването**

**Медицински грижи**

Не съществува фармакологична терапия, която да обръща процеса на образуване на ТТР амилоид. Така, грижата за пациентите като цяло е сведена до поддържащи мерки.

**Лечение при сърдечно засягане**

Лечението е симптоматично. При прояви на застойна сърдечна недостатъчност внимателно се прилагат диуретици при контрол на артериалното налягане и електролитите. Прилагат се внимателно диуретици при контрол на артериалното налягане (поради склонност към хипотония) и електролитите. Дигоксинът и блокерите на калциевите канали са свързани с повишена заболеваемост и смъртност при сърдечна амилоидоза. Блокерите на калциевите канали се свързват с амилоидните фибрили, което вероятно води до локални токсични концентрации, което може да влоши застойната сърдечна недостатъчност при пациенти със сърдечна амилоидоза. Пациенти с предсърдно мъждене са показани за антикоагулантно лечение. При показания при пациентите се имплантира постоянен електрокардиостимулатор.

**Лечение при гастро-интестинално засягане**

Лечението е симптоматично. При оплаквания от горния гастро-интестинален тракт се назначават антиацидни препарати 3-4 пъти дневно в стандартни дози и антисекретори (H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти като ранитидин 300 mg/д или фамотидин 20-40 mg/д, инхибитори на протонната помпа – омепразол, пантопразол, езомепразол - 20-40 mg/д, или лансопразол 30 mg/д), антиеметици и прокинетици (натриев цитрат, метоклопрамид, итопридхидрохлорид 3-4 пъти дневно в стандартни дози. Могат да се използват всички медикаментозни средства за корекция на диария - лоперамид,

пробиотици, хидрасек, симетикон и диметикон, абсорбенти: медицински въглен, съдържащи глини (хума, каолин), антисекреторни агенти –бускопан, папаверин – в стандартни дози, дуспаталин, опиоидни средства, бисмутови препарати – бисмут субсалицилат - до 8 пъти по 30 ml или колоидален бисмут 4 пъти дневно по 120 mg, При умерени и тежки случаи- емпирична антибиотична терапия с ципрофлоксацин или норфлоксацин, метронидазол или тинидазол - в стандартни дози, заедно с орална или парентерална рехидратация с течности и соли. При запек се препоръчват различни лаксативни средства, лактулоза в обичайна доза от 15 - 30 ml еднократно дневно, до 60 ml /д., фибри, пробиотици и други. Корекция на малабсорбцията включва заместителна терапия с панкреасни ензими (Креон 20-40 000 Е дневно по време на хранене) и мастно-разтворими витамини – А, Е, Д и К, водноразтворими витамини, особено от групата на витамин В, калций, електролити, магнезий, висококалорийни богати на белтъци ентерални храни. Корекция на хипоалбуминемия с вливане на хуманалбумин и др. симптоматични средства. При бактериален свръхрастеж – пробиотици и предимно нерезорбируеми антибактериални средства.

Лечение на болката

Симптоматично лечение на болката с габапентин и прегабалин.

Хирургично лечение

Чернодробна трансплантация

- Важен терапевтичен напредък при това състояние е трансплантацията на черен дроб, извършена за първи път при ФАП през 1990 г. Повече от 700 чернодробни трансплантации са докладвани в Световния трансплантационен регистър за фамилна амилоидна полиневропатия. При подходящи пациенти това замества източника на вариант на ТТР с източник на ТТР с нормална последователност, което понякога води до постепенна резорбция на фибрилите и стабилизиране на болестта, особено на неврологичните усложнения. В идеалния случай трансплантацията трябва да се извърши колкото е възможно по-рано в началото на заболяването, преди да са настъпили значителни неврологични увреждания.

- Въпреки това, пациенти със сърдечно, лептоменингеално, стомашно-чревно или очно засягане често прогресират, независимо от извършената трансплантация.

- Идентификацията на ТТР вариантите при пациенти, които клинично може да имат ССА или неразпозната фамилна АТТР е важна, защото чернодробната трансплантация не би била от полза при пациенти с отлагане на ТТР с нормална последователност. От друга страна, пациенти с АТТР с нормална последователност могат да бъдат включени в експериментални проучвания на лекарства, които могат да инхибират отлагането или да обърнат процеса.

- Първоначалните проучвания, включващи малки кохорти от пациенти, показват краткосрочна преживяемост от 77% - 88%. В регистъра наскоро се събраха данни от няколко центъра, докладващи обща честота на 5-годишна преживяемост от 75%.

- При повечето от българските пациенти вида на мутацията (Glu89Gln) определя чернодробната трансплантация като неподходяща по данни на проучване на италиански фамилии със същото заболяване. 9 Авторите имат опит с прилагане на комбинирана чернодробна и сърдечна трансплантация при такива пациенти.

Комбинирана трансплантация на сърце и черен дроб или на черен дроб и бъбреци се извършва при избрани пациенти с променлив успех и 18,1% честота на следоперативните сърдечни усложнения при сърдечните трансплантации.

Освобождаване на карпалния тунел

- Засягане на карпалния лигамент се наблюдава не само при АТТР, но също така, най-често при Ab2 М свързана с диализа амилоидоза и пациенти с АЛ амилоидоза. Лечението е хирургично.

- При освобождаването на карпалния тунел трябва да се извърши биопсия, ако преди това не е установена окончателната диагноза, като се извършва както оцветяване с Конго червено, така и имунологично изследване. Защо точно карпалният лигамент или дори който и да е орган е предпочитано място за отлагането на амилоид все още не е изяснено.

#### Витректомия

- Витректомията е подходяща при пациенти със засягане на стъкловидното тяло.

#### Диета

Не е известно диетата да повлиява АТТР. Въпреки това, пациенти със застойна сърдечна недостатъчност вследствие на АТТР трябва да прилагат подходящ за това състояние хранителен режим.

#### Медикаментозно лечение

До скоро чернодробната трансплантация беше единствената терапевтична възможност за ФАП. През месец ноември 2011 г. Европейската агенция по лекарствата даде одобрение за Vyndaqel (tafamidis meglumine) - първият лекарствен продукт, предназначен за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за забавяне на периферното неврологично увреждане. Лекарството се приема перорално, веднъж дневно. По същество представлява нов, специфичен стабилизатор на транстиретиновата молекула, предназначен да предотвратява образуването на неправилно нагънатите протеини и последващото им отлагане под формата на амилоидни депозити, което причинява невродегенерация и увреждане на неврологичните функции, свързани с ТТР-ФАП.

Лекарственият продукт се свързва некооперативно с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретина, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на транстиретиновия тетрамер е основата за употребата на медикамента за забавяне на прогресията на заболяването.

Медикаментозното лечение на ТТР-ФАП е единствена засега алтернатива при българските пациенти с Glu89Gln мутацията, като се има предвид предходният опит показващ, че независимо от чернодробната трансплантация при тези пациенти, отлагането в сърцето продължава.

Препоръчителната доза Vyndaqel е 20 mg, приета перорално един път дневно.

За лечението на пациент с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР-ФАП) терапията с Vyndaqel трябва да се добави към стандартните грижи. Лекарите трябва да мониторират пациентите и да продължат да преценяват нуждата от друга терапия, включително необходимостта от чернодробна трансплантация като част от стандартните грижи. Тъй като липсват данни за употребата на Vyndaqel след чернодробна трансплантация, приложението на Vyndaqel трябва да бъде спряно при пациенти, на които се прави чернодробна трансплантация.

Клиничните доказателства сочат, че лечението с продукта сериозно и без значими странични явления забавя прогресията на невропатията и поддържа качеството на живот на пациентите с ТТР-ФАП.

Лечението с продукта спира прогресията на невропатията при 60% от пациентите след 18 месечно лечение, като не се наблюдава прогресия на заболяването при над 50% от пациентите след 30 месеца.

Лечението с Vyndaqel поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус. Лекарството е добре понасяна терапия с добър профил на безопасност при популацията пациенти с ТТР-ФАП.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена**

### **библиографска справка**

1. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry; Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.
2. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637–43.
3. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–35.
4. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597–604.
5. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:702–6.
6. Hammarstrom P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science* 2001;293:2459–62.
7. Hammarstrom P, Wiseman RL, Powers ET, et al. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science* 2003;299:713–16.
8. Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest* 2004;84:545–52.
9. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006;13:236–49.
10. Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, et al. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis. *Neurosci Res* 2006;56:441–9.

### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Проследяването на пациентите включва: 1/ Клинична оценка - снемане на анамнеза, физикално и неврологично изследване, измерване на ръст и тегло, modified body mass index, витални признаци – систолно/диастолно кръвно налягане, пулс, ФИД, температура. Пациентите се оценяват с: а/ диагностичната скала NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлексии, и сетивност. Диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите; б/количествено сензорно тестване (QST). Компютъризирано се изследват три модалности: допир-натиск; вибрационен усет; в/температурен и болков усет; г/автономни функции (постурален хипотензионен тест). 2/ Електроневрография, която включва изследване на перонеалните, тибиалните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви. 3/ Клинико лабораторни изследвания – на всички пациенти се изследват пълна кръвна картина, серумна биохимия, тиреоидни функции, изследване на урината

Проследяването на сърдечния статус на пациентите включва: а/ 12-канално ECG, като се оценяват следните електрофизиологични параметри: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал; б/ ехокардиография; в/ изследване на биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I. Проследяването се осъществява от кардиолог-ехокардиографист.

Проследяването на стомашночревните прояви на заболяването се осъществява от

гастроентеролози.

Проследяването на бъбречния статус на пациентите се осъществява от нефролог.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranløv PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. J Intern Med. Sep 2003;254(3):225-35. [Medline].
2. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med. Feb 13 1997;336(7):466-73. [Medline].
3. Jacobson DR, Buxbaum JN. Genetic aspects of amyloidosis. Adv Hum Genet. 1991;20:69-123, 309-11. [Medline].
4. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. Amyloid. Mar 2008;15(1):40-8. [Medline].
5. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Brain. Jul 2000;123 (Pt 7):1495-504. [Medline].
6. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. Amyloid. Sep 2006;13 (3):143-53. [Medline].
7. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. Jul 2005;62(7):1057-62. [Medline].
8. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Amyloid. Dec 1998;5 (4):288-300. [Medline].
9. 12. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. Neurology. Sep 1998;51(3):708-14. [Medline].

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

- I. Консултативен преглед от лекар специалист за започване на рехабилитация при пациент с ФАП
  - Назначаване на индивидуална рехабилитационна програма
  - Специфични тестове за оценка на двигателната активност
- II. Запознаване на пациента със същността на рехабилитационната програма
- III. Избор на средства, съобразени с тежестта на заболяването
  - Пасивни и пасивно-активни упражнения при неподвижни и ходещи пациенти.
  - Активни упражнения за по-леко увредената мускулатура.
  - Активни упражнения с използване и на уреди
  - Упражнения за подобряване на походката, обучение в ходене с и без помощни средства.
  - Лечебен масаж
  - Хидротерапия
  - Спорт и елементи от спорта
- IV. Дозировка и методични указания
  - Ежедневни занимания в клинична и домашна обстановка, строго дозирани според функционалните възможности на пациента.
  - Темп – упражненията се изпълняват със средно до умерено темпо.
  - Брой повторения – 8 -10 -12бр.
  - Натоварване – субмаксимално, без умора.

V. Тестове за оценка на двигателната функция – преди започване на лечението и контролно тестване на всеки 6 месеца.

- Тестове за оценка на силата – мануално-мускулно тестване или миометрия на засегнатата проксимална мускулатура, ръчна динамометрия на дистална мускулатура.
  - Обем на движение – ъглометрия
  - Специфични стандартизирани тестове
  - Тест за походка - 10м.,
  - Изкачване на четири съпала,
  - Изправяне от седеж,
- и нощни шини при ограничаване обема на движение в ставите и за предпазване от поява на контрактури

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, Packman J, Powers ET, Wiseman RL, Foss TR, Wilson IA, Kelly JW, Labaudinie`re R (2012) Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. Proc Natl Acad Sci USA 109(24):9629–9634
2. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante´-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceic,ãõ IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinie`re R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR (2012) Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 79(8):785–792

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Интердисциплинарен екип стартира през 2014 г. селективна скринингова програма за изследване на носителство на мутации в TTR гена сред рисковите фамилии с оглед установяване на носителите, динамично проследяване и ранно започване на лечението на клинично проявените носители.

Целева група на скрининговата програма са преки родственици на диагностицираните болни от 60 засегнати семейства: братя, сестри, деца и братовчеди, за които съществува риск да развият заболяването.

Скрининговата програма започна с информационна кампания:

A/ Запознаване на рисковите семейства с целите на програмата. Посещение на рисковите семейства по места.

Обхващане със здравно образование всички членове на фамилиите, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога се предприема лечение.

Б/ Информирание на медицинския персонал по места за заболяването – общопрактикуващи лекари, невролози, кардиолози, гастроентеролози

В/ Информирание на пациентската организация за графика на посещенията и съвместно организиране на прегледите по места.

До момента сме провели скрининг в Благоевград, Кюстендил, с. Невестино, Дупница, с. Яхиново, Сандански, с. Сугарево, с. Вълково, с. Генерал Тодорово, с. Склаве, с. Марикостиново, Петрич, гр. Банско, Видин, с. Майор Узуново, Варна, гр. Шумен, гр. Търговище, с. Пробуда, Търговищка област, гр. Велико Търново, с. Пчелище, община Елена, Смолян, с. Гела, с. Широка Лъка, гр. Мелник, с. Игралище.

По време на скрининга се провеждат неврологични прегледи на членове на засегнатите фамилии и се взима кръв за ДНК анализ от всички желаещи да се изследват след даване на писмено съгласие.

Събраният генетичен материал се изследва в Лаборатория „Геника“ за откриване на носителите.

След получаване на резултатите се провежда медико-генетично консултиране и включване в регистър за клинично проследяване. Всички изследвани се консултират лично, резултатите им са съобщавани устно и писмено и подробно им се разяснява значението на тези резултати, като се спазва стриктно принципа за конфиденциалността на получените резултати. На роднините на откритите носители / братя, сестри, братовчеди/ се предлага активно и те да се изследват при проявено желание за това от тяхна страна. До момента са изследвани над 300 души и са открити над 140 носители.

Откритите асимптомни носители на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП, се проследяват чрез:

1/ Клинична оценка - снемане на анамнеза, физикално и неврологично изследване, измерване на ръст и тегло, modified body mass index, витални признаци – систолно/диастолно кръвно налягане, пулс, ФИД, температура.

Носителите се оценяват с: а/ диагностичната скала NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлексии, и сетивност. Диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите; б/количествено сензорно тестване (QST). Компютъризирано се изследват три модалности: допир-натиск; вибрационен усет; в/температурен и болков усет; г/автономни функции (постурален хипотензионен тест). На всички носители се провежда електроневрография, която включва изследване на перонеалните, тибиаалните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви.

2/ Клиничко лабораторни изследвания – на всички носители се изследват пълна кръвна картина, серумна биохимия, тиреоидни функции, изследване на урината

3/ проследяване на асимптомните носители за ранна идентификация на ТТР-фамилна сърдечна амилоидоза. Сърдечната структура и функции се оценяват чрез: а/ 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се оценяват: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал; б/ ехокардиография; в/ изследване на биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I.

Честота на прегледите на носителите на ТТР мутации е: веднъж на 5 години от 30 до 35 и 35 до 40 г.; веднъж на 2 години от 40 до 45 г.; веднъж всяка година от 45 до 50 г.; два пъти годишно след 50 год.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Годоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

На този етап диагностицирането и проследяването на пациентите с ТТР-ФАП се осъществява по кланачна пътека. Генетичната диагностика се осъществява по проект.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

В Клиниката има утвърдена добра практика за диагностика и лечение на болестта на ТТР ФАП. Интедисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолози,

гастроентеролози, офталмолог, нефролог, участва в диагностицирането, проследяването и лечението на пациентите.

На всички болнис ТТР-ФАП се провеждат следните изследвания:

1/ Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза, физикално и неврологично изследване, измерване на ръст и тегло, modified body mass index, витални признаци – систолно/диастолно кръвно налягане, пулс, ФИД, температура.

Използват се следните диагностични скали за количествена оценка на симптомите и признаците: а/ диагностичната скала NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлексии, и сетивност. Диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите; б/количествено сензорно тестване (QST). Компютъризирано се изследват три модалности: допир-натиск; вибрационен усет; в/температурен и болков усет; г/автономни функции (постурален хипотензионен тест).

Провежда се електроневрография, която включва изследване на перонеалните, тибиялните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви.

2/ Клиничко лабораторни изследвания – на всички болни се изследват пълна кръвна картина, серумна биохимия, тиреоидни функции, изследване на урината

3/ Сърдечната структура и функции се оценяват чрез: а/ 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се оценяват: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал; б/ ехокардиография; в/ изследване на биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I.

4/ Всички болни се консултират с гастроентеролог във връзка със стомашночревните им оплаквания и назначаване на симптоматично лечение

5/ На всички болни се провежда кожна биопсия или биопсия на слюнчена жлеза за доказване на амилоидно отлагане.

6/ Окончателната диагноза се поставя с молекулярно-генетично изследване, което се провежда в Генетичната лаборатория „Геника“, с която експертният център работи в тясно сътрудничество.



**ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ (TTR-FAP) – КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ**

**Сарафов С.<sup>1</sup>, М. Господинова<sup>2</sup>, В. Гергелчева<sup>1</sup>, Л. Матева<sup>3</sup>, А. Киров<sup>4</sup>, Т. Тодоров<sup>1</sup>, А. Тодорова<sup>4,5</sup> и <sup>1,6</sup>И. Търнев**

<sup>1</sup>Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

<sup>2</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

<sup>3</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Йоан Рилски“, МУ-София

<sup>4</sup>Медико-диагностична лаборатория „Геника“

<sup>5</sup>Катедра по биохимия, МУ-София

<sup>6</sup>Департамент по когнитивна наука и психология, МУ-София

ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ – КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ .....	1
Кратък обзор на фамилната амилоидна полиневропатия .....	3
Патофизиология .....	3
Генетични аспекти на транстиретин-свързаната амилоидоза .....	5
Епидемиология .....	6
В светозен мащаб .....	6
TTR-FAP в България .....	7
Брой пациенти, подлежащи на лечение .....	7
Заболеваемост/смъртност .....	7
Пол .....	8
Възраст .....	8
Клинична картина .....	8
Анамнеза .....	8
Физикално изследване .....	9

Диференциална диагноза.....	10
Изследвания.....	10
Лабораторни изследвания	
Биопсия с оцветяване с Конго червено и лабораторни тестове .....	11
Сърдечни изобразяващи изследвания.....	11
Други изследвания.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Хистологични находки .....	13
Лечение .....	13
Медицински грижи .....	13
Лечение при сърдечно засягане .....	13
Лечение при гастро-интестинално засягане .....	13
Хирургично лечение.....	14
Диета .....	15
Медикаментозно лечение .....	15
Клинична програма на Vyndaqel.....	16
Пациенти, подлежащи на лечение с Vyndaqel .....	17
Проследяване .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Проследяване на лечението с Vyndaqel	
Литература .....	19

## Кратък обзор на фамилната амилоидна полиневропатия

Амилоидозите са широк спектър от заболявания на вторичната протеинова структура, при които нормално разтворим протеин образува неразтворими извънклетъчни фибрилни отлагания, което води до нарушена функция на органите. Всички видове амилоид съдържат един основен фибрилерен белтък, който определя вида на амилоида, както и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилерни белтъци са описани при амилоидозите при хора, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв протеин, който формира човешки амилоидни фибрили, е транстиретин (ТТР).<sup>2,3, 10</sup>

ТТР действа като транспортен белтък за тироксин в плазмата. ТТР също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици, всяка от по 127 аминокиселини. ТТР е наричан преалбумин, защото мигрира в посока на анода спрямо албумина на серумна електрофореза, но това име е подвеждащо, тъй като ТТР не е прекурсор на албумина. Мономерът на ТТР съдържа осем антипаралелни бета нагънати листови домени. ТТР може да бъде открит в плазмата и в гръбначномозъчната течност и се синтезира главно в черния дроб и хоризонталния плексус на мозъка и в по-малка степен, в ретината. Генът му се намира върху дългото рамо на хромозома 18 и съдържа 4 екзона и 3 интрона.<sup>2,3, 10</sup>

Системните амилоидози се означават с главна буква А (за амилоид), следвана от съкращението за химическата същност на фибрилерния белтък. Така например, ТТР амилоидоза се съкращава АТТР, а амилоидоза при отлагане на леките вериги на имуноглобулините - АЛ.<sup>2,3, 10</sup>

## Патофизиология

Както ТТР с нормална, така и ТТР с вариантна последователност предизвикват амилоидоза. ТТР с нормална секвенция предизвиква сърдечна амилоидоза при по-

възрастните хора, наречена сенилна сърдечна амилоидоза (ССА). Когато се установи, че ССА често се придружава от микроскопични депозити в много други органи, беше предложено алтернативното наименование сенилна системна амилоидоза. Понастоящем се използват и двата термина.<sup>7,9</sup>

ТТР мутациите ускоряват процеса на образуване на ТТР амилоид и са най-важният рисков фактор за развитие на клинично значима АТТР. Повече от 85 амилоидогенни ТТР варианти предизвикват системна фамилна амилоидоза. Възрастта на поява на симптомите, моделът на засягане на органи, както и хода на заболяването варират, но повечето мутации са свързани със сърдечно и/или неврологично засягане. Стомашно-чревният тракт, стъкловидното тяло, белите дробове и карпалният лигамент са също често засегнати.<sup>12</sup>

Амилоидогенните ТТР мутации destabilизират ТТР мономерите или тетрамерите, което позволява на молекулата по-лесно да придобие амилоидогенна междинна структура. Други неизвестни фактори също играят роля в образуването на ТТР амилоид, тъй като клиничните прояви на заболяването се различават значително сред хората, които носят един и същи вариант на ТТР.<sup>1,2,3</sup>

Когато периферните нерви са значително засегнати, болестта се нарича фамилна амилоидна полиневропатия (ФАП). При предимно засягане на сърцето болестта се нарича фамилна амилоидна кардиомиопатия (ФАК). Независимо от това кой орган основно е увреден, общият термин е амилоидоза от транстиретиновтип, съкратено АТТР.<sup>1,2</sup>

Повечето варианти, които причиняват фамилна АТТР, са редки, но някои са често срещани при определени групи от населението. Прието е ТТР вариантите да се изписват с нормалната аминокиселина, която се намира на съответната позиция в протеина, следвана от номера на аминокиселината от аминотерминалния край, както и от вариантната аминокиселина, означени или с помощта на 3-буквен, или с еднобуквен аминокиселинен код.

Протеинът ТТР разполага с къса сигнална последователност от 20 аминокиселини в N-крайния домен. Тази последователност се отстранява при зреенето на протеина. Това води до изместване в номерацията на аминокиселините при описването на мутациите в ТТР гена. В момента се прилага комбинирана номенклатура, съгласно Mutations in Hereditary Amyloidosis – [[http://amyloidosismutations.com/main\\_menu.html](http://amyloidosismutations.com/main_menu.html)]

Най-широко разпространени ТТР варианти са следните:

**c.148G>A, Val30Met (p.Val50Met):** Това е първият открит вариант на ТТР. Ролята на ТТР при амилоидозата за първи път е установена, когато ТТР е бил открит във фибрилите при няколко родственика с аутозомно-доминантна амилоидоза, засягаща периферните нерви, сърцето и други органи. Този синдром е описан за първи път в Португалия през 50-те години и по-късно в Япония и Швеция. Фибрилите при пациенти във всички три ендемични области е установено, че съдържат ТТР, който носи замяната метионина с валин на позиция 30, произтичаща от точкова мутация. Този вариант сега се открива в целия свят и е най-добре изучения ТТР вариант, служещ като прототип за АТТР с вариантна последователност. Болестта в родствениците на пациентите с ТТР V30M се нарича ФАП, тъй като ранните симптоми възникват като периферна невропатия, но тези пациенти в действителност имат системна амилоидоза,

с повсеместно разпространени депозити, често включващи сърцето, стомашно-чревния тракт, очите и други органи.<sup>2,3,4,10</sup>

c.76G>A, Gly6Ser (p.Gly26Ser): Това е най-често срещаният ТТР вариант, но изглежда представлява неутрален полиморфизъм, който не е свързан с амилоидоза. Носят го около 10% от европэйците.

c.233T>A, Leu58His (p.Leu78His): Обикновено засягащ карпалния лигамент и нервите на горните крайници, този вариант произхожда от Германия. Той е разпространен на територията на Съединените щати, но най-често се среща в средноатлантическия регион.<sup>2,3,5,10</sup>

c.238A>G, Thr60Ala (p.Thr80Ala): Този вариант причинява системна амилоидоза с късно начало и сърдечно, а понякога и невръпотно увреждане. Този вариант произхожда от северозападната част на Ирландия и се открива при ирландци и американци с ирландски произход.<sup>2,3,5,10</sup>

c.290C>T, Ser77Phe (p.Ser97Phe): Мутацията е описана за първи път във Франция. [Planté-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, Reilly MM, Adams D, Lacroix C, Said G, 1998]. В България мутацията е открита при няколко семейства, не се наблюдава ендемичен регион. Водещата фенотипна изява е полиневропатия.

c.325G>C, Glu89Gln (p.Glu109Gln): Мутацията е описана за първи път в Италия [Almeida MR, Ferliri A, Forabosco A, Gawinowicz M, Costa PP, Salvi F, Plasmati R, Tassinari CA, Altland K, Saraiva MJ, 1992].

В България мутацията е открита при голям брой български пациенти. Повечето от семействата са от региона на Кюстендилска и Благоевградска области, което се очертава като ендемичен регион за територията на България. Водещата фенотипна изява е полиневропатия, често съпроводена с рестриктивна кардиомиопатия.

c.424G>A, Val122Ile (p.Val142Ile): Този вариант, носен от 3,9% от афро-американците и над 5% от населението в някои райони на Западна Африка, увеличава риска от сърдечна амилоидоза с късно начало (след 60 годишна възраст). Това, изглежда, е най-честият свързан с амилоид вариант на ТТР в световен мащаб. Засегнатите пациенти обикновено нямат периферна невропатия.<sup>2,3,5,10</sup>

Понастоящем са известни около 100 ТТР варианта, с различно географско разпределение, степен на амилоидогенност и органна предиспозиция.<sup>2,3,19,20</sup>

## Генетични аспекти на транстирети н-свързаната амилоидоза<sup>1,2,3,6,12</sup>

Фамилната АТТР традиционно се смята за група от автозомно-доминантни заболявания, но вече е известно, че болестта е далеч по-сложна. Най-многобройните данни се отнасят за ТТР V30M. Направени са следните наблюдения:

- Вариации във възрастта на поява: Обичайната възраст на начало на заболяването сред носителите на ТТР V30M в Португалия, Бразилия и Япония, е в третото до четвъртото десетилетие от живота. Все пак, има случаи с късно начало (като например в Швеция), при които началото на заболяването е в петата до шестата декада от живота.

- Пенетрантност на заболяването: в Португалия и Япония повече от 90% от носителите на ТТР V30M развиват симптоми до средна възраст. Въпреки това, в Швеция пенетрантността на заболяването е само 2%, а някои V30M хомозиготни индивиди остават асимптомни.
- Някои атипични португалски и японски родственици следват шведския модел на късно начало с ниска пенетрантност.
- Някои пациенти без фамилна анамнеза за амилоидоза и асимптомни роднини с вариантния ген носят V30M варианта.
- Началото на заболяването е по-рано при мъжете, отколкото при жените.
- Възрастта за поява на симптомите е по-ранна в следващите поколения. Тази особеност се нарича антиципация. Антиципацията при някои неврологични заболявания се причинява от експанзия на тринуклеотидни повтори. Въпреки това, при АТТР този механизъм очевидно не е в сила.

Обяснението на горните наблюдения не е добре изяснено. Смята се, че оказват влияние и други генетични и/или фактори на околната среда. Антиципацията, непълната пенетрантност и спорадичните случаи при родственици с незасегнати носители на алела са били наблюдавани и при други варианти на ТТР.

#### *Трансиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност<sup>1,2,3,6,12</sup>*

За разлика от вариантната АТТР, сърдечната АТТР с нормална последователност е свързана с процеса на стареене, обикновено в седма и осма декада от живота. Това най-често е от малко или липсващо клинично значение. От друга страна, други възрастни пациенти с АТТР с нормална последователност развиват обширна, симптоматична и дори фатална сърдечна АТТР. Факторите, които водят до АТТР с нормална последователност, не са известни. Клиничните прояви на тежката ССА са подобни на тези, наблюдавани при фамилна АТТР и при сърдечна амилоидоза по типа на отлагане на леките вериги на имуноглобулините (АЛ).

## Епидемиология

### В световен мащаб<sup>1,2,3,12</sup>

Няколко свързани с амилоидоза ТТР варианти са често срещани при определени групи от населението, макар че малко данни посочват честотата сред населението. Най-често срещаните варианти на ТТР включват следните:

- ТТР V30M се открива в цяла Европа, в Северна и Южна Америка и Япония. Това е най-често срещаната мутация в някои области на Северна Швеция (където се носи от повече от 1% от населението), северната част на Португалия и някои райони в Япония.
- ТТР V122I произхожда от Западна Африка. Тя се носи от 3,9% от афро-американците и 5% или повече от населението в някои райони на Западна Африка.

Другите амилоид-свързани ТТР варианти изглеждат са по-редки, въпреки че няма достатъчно данни за разпространението им сред населението.

## ТТР-ФАП в България\*

От началото на 2008 г. в България е възможно ДНК изследване за дефекти в гена за ТТР. Това значително улесни изследването на болните с клинични данни за заболяването. До момента в страната са идентифицирани пациенти с мутациите Glu89Gln, Val30 Met и Ser77Phe. Най-разпространена е мутацията Glu89Gln като ендемични за заболяването с тази мутация райони са Кюстендилски и Благоевградски. Мутацията е описана за първи път при пациенти с ТТР-ФАП от Италия<sup>9</sup>.

За последните четири години 71 е общият брой диагностицирани пациенти, с мутация в ТТР гена в България, като се имат предвид заболелите и родствениците, включително асимптоматичните, както и г очиналите вече пациенти.

Понастоящем известните на нас пациенти в България с изявена симптоматика на заболяването са 26.

### Брой пациенти, подлежащи на лечение

Броят пациенти с ТТР-ФАП и стадий 1 на заболяването, подлежащи на лечение, е 10.

Медикаментозното лечение на ТТР-ФАП е единствена засега алтернатива при нашите пациенти за забавяне хода на заболяването, като се има предвид фактът, че видът на мутацията при повечето от тях (Glu89Gln) определя като неподходяща дори чернодробната трансплантация, която е друга терапевтична възможност.<sup>9, 14-17\*</sup>

Естественят ход на ТТР-ФАП е постепенна прогресия като, като преживяемостта е средно 10 години) от началото на клиничната изява. Пациентите в последните 3-4 години от заболяването са в краен стадий на ТТР-ФАП и по-правило са тежко инвалидизирани, недохранени, страдат от кахексия (т.е. загуба на тегло, мускулна атрофия, умора, слабост), уринарна и фекална инконтиненция, приковани са на легло или към инвалидна количка и са напълно зависими за ежедневните си нужди.<sup>2,3,6,12</sup>

### Заболеваемост/смъртност<sup>1-4,6,8,9,12</sup>

Заболеваемостта и смъртността от АТТР зависят от варианта на ТТР.

- Някои варианти причиняват клинично заболяване до достигане на 40 годишна възраст при всички носители на мутантния ген и винаги завършват фатално в рамките на няколко години от началото на симптоматиката.
- Други варианти обикновено причиняват много по-леки форми на болестта с по-късно начало, като някои носители на вариантни гени остават асимптомни до късна възраст.

Заболеваемостта зависи от засегнатия орган(и). Невропатията и кардиомиопатията се срещат най-често. Най-честата непосредствена причина за смъртта е сърдечна недостатъчност или фатална аритмия.

## Пол<sup>1</sup>

Честотата на мутациите в ТТРгена е еднаква при двата пола.

Отделни докладвани случаи и някои малки проучвания показват, че сърдечната АТТР с нормална последователност е по-честа при мъжете, отколкото при жените, въпреки че съотношението между половете е неуточнено.<sup>7</sup>

## Възраст<sup>1</sup>

Възрастта на поява варира в широки граници в зависимост от присъствието и вида на ТТР варианта.

Сърдечната АТТР с нормална последователност започва след 60 годишна възраст, обикновено след 70 години.<sup>1,7,9</sup>

АТТР с вариантна последователност започва при юноши и хора в началото на 20-те си години при най-агресивните варианти и при хора на възраст над 50 години за много други.

Средната възраст на начало за АТТРV30M е 32 години в Япония и Португалия и 56 години в Швеция. Причината за тази разлика не е установена.

## Клинична картина<sup>1-3,5,7-11,14-17</sup>

### Анамнеза

Първите прояви често са неспецифични симптоми като слабост и загуба на тегло. Началните симптоми зависят от конкретния вариант на ТТР и засегнатите орган(и). Амилоидното отлагане в определен орган води до подобниклинични последици и поради това подобни оплаквания, независимо от вида отложен амилоид. Например, сърдечната АТТР и сърдечната АЛ предизвикват подобни симптоми. Най-честите места на отлагане са следните:

### Сърдечно-съдово засягане

- Пациентите с отлагане на амилоид в сърцето могат да имат симптоми от застойна сърдечна недостатъчност (т.е. диспнея при усилие, периферни отоци) и/или аритмии (т.е. сърцебиене, замаяност, синкоп).
- Отлагането в субендотела на периферните кръвоносни съдове може да доведе до тежка ортостатична хипотония.

### Неврологично засягане

- Перифернонервното засягане често е първоначален симптом на заболяването с развитие на сензомоторна полиневропатия. Характерни са хипералгезията и нарушеният усет за температура.
- Честа е и вегетативната дисфункция, проявявана като сексуални или уринарни нарушения.



### Стомашно-чревни засягане

- Пациентите със стомашно-чревни стлагания се оплакват от диария и/или запек.
- Срещат се също и гадене и повръщане, тежест в корема, рядко болка.
- Наблюдава се в напредналите стадии синдром на малабсорбция, диария или кашави изпражнения, подуване на корема, къркорене на червата, загуба на тегло, умора, слабост, анемия.

### Синдром на карпалния тунел

- Слабост и парестезии на едната или на двете ръце, което предполага участието на карпалния лигмент, често са началните симптоми при пациенти с вариантана ТТР L58H. Това може да се наблюдава и при пациенти с други варианти. Понякога предшества другите клинични прояви с повече от 20 години.
- Пациенти с ТТР с нормална последователност също може да развият локализирано симптоматично отлагане в карпалния лигамент.

### Физикално изследване<sup>1,2,4,6,8-10,13</sup>

Както и при анамнезата, физикалните находки зависят от съответния засегнат орган и от присъствието и вида на ТТР варианта. Общите физикални находки включват кахексия, периферни отоци, пурпура, ортостатична хипотония, нарушенасетивност и/или сила в долните и/или горните крайници, както и синдром на карпалния тунел.

### Сърдечни усложнения

- Сърдечната амилоидоза обикновено причинява диастолна дисфункция (но не се изключва и систолна дисфункция), застойна сърдечна недостатъчност и аритмии (сърдечен блок, камерни екстрасистоли, тахикардии).
- Физикалната находка не е специфична за сърдечна амилоидоза. Тя е подобна, както за АТТР, така и за амилоидоза тип AL (свързана с имуноглобулин).

### Периферна невропатия

- Отлагането в периферните нерви причинява сензомоторна периферна невропатия, която е отчетлива находка при много пациенти с ТТР V30M и други варианти, но не и при АТТР с нормална последователност.
- Типичните находки включват симетричносетивнонарушение и слабост, понякога придружени от неболезнени язви, подобни на картината при диабетна невропатия.
- Понякога се наблюдава краниална невропатия.
- Автономната невропатия може да доведе до тежка ортостатична хипотония, диария и/или импотентност, уринарна дисфункция (инконтиненция).
- Сухожилно-надкостните рефлексии често са отслабени или липсват, особено в напредналите стадии на заболяването.

### Находки от страна на ЦНС

- Пациентите с редки варианти на ТТР, които причиняват заболяване на ЦНС, развиват широк спектър от аномалии, установявани при оценка на психичния и неврологичен статус.
- Обективните нарушения могат да включват нистагъм и пирамидни белези, дори спастична парапареза.
- Пациенти с лептоменингеални и мозъчно-съдови отлагания могат да развият епилепсия, субарахноидни хеморагии и деменция.

### Очни находки

- Амилоидни отлагания могат да бъдат намерени и в стъкловидното тяло.
- Тази находка може да бъде най-насъчваща за наследствена транстиретинова амилоидоза (за разлика от другите системни амилоидози).

### Кожни промени

- Пурпурата е следствие на съдовата чупливост, причинена от отлагането на амилоид в ендотела на малките кръвоносни съдове.

### Стомашно-чревен тракт

Нарушено стомашно изпразване е възможна загуба на белтък през стомашната лигавица, моторни нарушения на тънкото и дебелото черво, синдром на бактериален свръхрастеж, синдром на малабсорбция на масти, белтъци, мастно-разтворими и водноразтворими витамини, микроелементи и други вещества; Амилоидни отлагания се установяват в стомашната лигавица и лигавицата на тънкото и дебелото черво, по-рядко - в черния дроб.

### **Диференциална диагноза<sup>1</sup>**

Амилоидоза, АА (Възпалителна)  
 Амилоидоза, Beta<sub>2</sub>M (свързана с диализа)  
 Амилоидоза, фамилна бъбречна  
 Амилоидоза, свързана с отлагане на имуноглобулини

### **Изследвания<sup>1,2,3</sup>**

#### **Лабораторни изследвания**

Показателите от рутинните лабораторни изследвания (кръвна картина, биохимия) при болните с ТТР - ФАП остават за дълъг период от време в референтни граници и се променят по неспецифичен начин в крайния стадий на заболяването и включват: нормохромна нормоцитна анемия, електролитни нарушения; вторични на сърдечната недостатъчност или малабсорбцията в различна степен хипопротеинемия,

хипоалбуминемия и протеинурия и намалена скорост на гломерулна филтрация при пациенти с бъбречно отлагане.

### **Биопсия с оцветяване с Конго червено и лабораторни тестове**

- Амилоидозата (всички видове) се диагностицира окончателно на базата на демонстриране на свързващо Конго червено вещество в биопсичен материал. В продължение на много години, ректалната биопсия е предпочитана процедура, когато се подозира системна амилоидоза. Сега се знае, че капилярите в подкожната мастна тъкан често са въввлечени при АТТР при някои други видове системна амилоидоза; ето защо аспирицията на подкожна мастна тъкан често осигурява достатъчно тъкан за диагностициране на амилоид, както и за по-нататъшни изследвания, като например имунологични. От друга страна, биопсията на орган с нарушена функция, като сърцето или стомашно-чревния тракт, има предимството окончателно да установи причинно-следствена връзка между органната дисфункция и отлагането на амилоид.

- Отлагане на АТТР в периферните нерви води до аксонална дегенерация на малките нервни влакна, което причинява полиневропатия. Диагнозата може често да бъде поставена чрез биопсия на суралния нерв, въпреки че депозитите могат да бъдат разположени проксимално от този нерв и следователно да не бъдат открити в биопсичния материал.

- Други потенциални обекти за биопсия са слюнчените жлези, миокарда, стомаха, правото черво, или друг орган, при който се подозира тежко засягане.

- Не трябва да се приема, че амилоидите от ТТР тип въз основа единствено на оцветяването с Конго червено и клиничната картина. След установяването на диагноза амилоидоза при оцветяването с Конго червено, специфичният видамилоидоза трябва да се определи с имунологично изследване на биопсичен материал чрез използване на антисерум срещу ТТР. Контролни антисеруми срещу други видове амилоидни прекурсори, включително леките вериги на имуноглобулините и амилоид А протеина, също трябва да се използват, за да се потвърди специфичното вещество. Дори и пациенти, за които е известно, че носят вариант на ТТР, в идеалния случай трябва да имат диагноза, потвърдена с имунологични методи, за да се изключи възможността за наличие на друг вид амилоидоза.

- От диференцирането между АТТР и АЛ сърдечна амилоидоза е особено трудно единствено на базата на клиничната картина. Без имунологична идентификация на отложения протеин, неправилната диагноза на АТТР при пациент с АЛ или обратното, може да доведе до неефективно или вредно лечение.

### **Сърдечни изобразяващи изследвания<sup>1,7,9</sup>**

- Сърдечното отлагане при много от пациентите е най-сериозното усложнение на АТТР; сърдечното засягане обикновено трябва да се оценява и следи чрез образни и функционални изследвания.

- Нито един неинвазивен тест не е достатъчно чувствителен или специфичен, за да постави окончателна диагноза на сърдечната амилоидоза, въпреки че ехокардиографията и електрокардиографията, особено когато се използват и двете, може в голяма степен да предположат наличието на сърдечна амилоидоза (от всякакъв вид).

- Най-полезният неинвазивен диагностичен тест за сърдечна амилоидоза е ехокардиографията, която позволява визуализация на увеличената дебелина на камерните стени и септумас изглед като грануларно „светене“. Тази находка не е достатъчно чувствителна и специфична, за да има диагностична стойност, но когато е налице е значително показателна. Оценката на диастолната функция с Доплер ехокардиография разкрива нарушена камерна релаксация рано в хода на заболяването, което прогресира до рестриктивен тип камерно пълнене. Фракцията на изтласкване е съхранена дълго време. Други ехокардиографски находки включват клапно забеляване, клапна недостатъчност и уголемяване на предсърдието.

- Други сърдечни изобразяващи изследвания са МРТ и нуклеарната сцинтиграфия.

**Електрокардиография**- Класическа находка при електрокардиография е QRS комплекс с нисък золтаж в периферните отвеждания. В някои случаи на електрокардиограмата може да се наблюдава псевдоинфарктен образ. Наблюдават се различни аритмии и нарушения в проводимостта, които могат да бъдат и животозастрашаващи.

**Електроневрографско изследване** – характерно е развитието на аксонална полиневропатия с първоначално засягане на сетивните влакна на долни крайници и последващо засягане и на двигателните влакна. При някои пациенти дебютът на периферно-нервното засягане е с карпал-тунел синдром. Проследяването на пациенти с електроневрография може да бъде полезно за оценка тежестта на засягането и на отговора към патогенетичното лечение.

За оценка на ангажирането на органите на храносмилателната система се препоръчва едно или повече от следните изследвания: абдоминална ехография, контрастна рентгенография, горна и /или долна гастро-интестинална ендоскопия, компютърна томография или магнитно-резонансна ентеро- или колонография, капсулна ендоскопия.

#### **Генетични изследвания**<sup>1,2,6,12</sup>

- Генетичните изследвания затърсенена мутация в TTR гена, могат да бъдат полезни при много пациенти с АТТР, за ранна диагностика и профилактика в засегнатите семейства.

- Най-подходящ диагностичен ДНК тест е PCR и директно секвениране на TTR гена.

- Определянето на това дали е налице мутация в TTR гена е важно, защото възможностите за лечение на АТТР с мутантна последователност се различават от тези за АТТР с нормална последователност. Информацията за мутацията в TTR гена също може да бъде от полза и за други членове на семейството с повишен риск.

- Необходимо е провеждане на медико-генетична консултация в семейството.

## Хистологични находки<sup>1</sup>

Биопсията на засегнатия орган, последвана от рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин разкрива хомогенен интерстициален еозинофилен материал. Амилоидът, оцветен с Конгочервено и гледан под поляризирана светлина, изглежда ярко зелен. Специфичното оцветяване с антигела срещу ТТР доказва диагнозата на АТТР, за разлика от други видове амилоидоза, които имат сходно проявление след оцветяване с хематоксилин еозин или Конго червено.

## Лечение<sup>1,16-22</sup>

### Медицински грижи

Не съществува фармакологична терапия, която да обрѝща процеса на образуване на ТТРамилоид. Така, грижата за пациентите като цяло е сведена до поддържащи мерки.

### Лечение при сърдечнозасягане

Лечението е симптоматично. При прояви на застойна сърдечна недостатъчност внимателно се прилагат диуретици при контрол на артериалното налягане и електролитите. Прилагат се внимателно диуретици при контрол на артериалното налягане (поради склонност към хипотония) и електролитите. Дигоксинът и блокерите на калциевите канали са свързани с повишена заболеваемост и смъртност при сърдечна амилоидоза. Блокерите на калциевите канали се свързват с амилоидните фибрили, което вероятно води до локални токсични концентрации, което може да влоши застойната сърдечна недостатъчност при пациенти със сърдечна амилоидоза. Пациенти с предсърдно мъждене са показани за антикоагулантно лечение. При показания при пациентите се имплантира постоянен електрокардиостимулатор.

### Лечение при гастро-интестинално засягане

Лечението е симптоматично. При оплаквания от горния гастро-интестинален тракт се назначават антиацидни препарати 3-4 пъти дневно в стандартни дози и антисекретори (H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти като ранитидин 300 mg/д или фамотидин 20-40 mg/д, инхибитори на протонната помпа – омепразол, пантопразол, езомепразол - 20-40 mg/д, или лансопразол 30 mg/д), антиеметици и прокинетичи (натриев цитрат, метоклопрамид, итопридхидрохлорид 3-4 пъти дневно в стандартни дози. Могат да се използват всички медикаментозни средства за корекция на диария- лоперамид, пробиотици, хидрасек, симетикон и диметикон, абсорбенти: медицински въглен, съдържащи глини (хума, каолин), антисекреторни агенти –бускопан, папаверин - – в стандартни дози, дуспаталин, опиоидни средства, бисмутови препарати – бисмут субсалицилат - до 8 пъти по 30 ml или колоидален бисмут 4 пъти дневно по 120 mg, При умерени и тежки случаи- емпирична антибиотична терапия с ципрофлоксацин или норфлоксацин, метронидазол или тинидазол - в стандартни дози, заедно с орална или парентерална рехидратация с течности и соли. При запек се препорѝчват различни лаксативни средства, лактулоза в обичайна доза от 15 - 30 ml еднократно дневно, до 60 ml /д., фибри, пробиотици и други. Корекция на малабсорбцията включва заместителна

терапия с панкреасни ензими (Креон 20-40 000 Е дневно по време на хранене) и мастно-разтворими витамини – А, Е, Д и К, водноразтворими витамини, особено от групата на витаминВ, калций, електролити, магнезий, висококалорийни богати на белтъци ентерални храни. Корекция на хипоалбуминемия с вливане на хуманалбумин и др. симптоматични средства. При бактериален свръхрастеж – пробиотици и предимно нерезорбируеми антибактериални средства.

Лечение на болката:

Симптоматично лечение на болката с габапентин и прегабалин.

## Хирургично лечение

### Чернодробна трансплантация<sup>14,15,16,17</sup>

-Важен терапевтичен напредък при това състояние е трансплантацията на черен дроб, извършена за първи път при ФАП през 1990 г. Повече от 700 чернодробни трансплантации са докладвани в Световния трансплантационен регистър за фамилна амилоидна полиневропатия. При подходящи пациенти това замества източника на вариант на ТТР с източник на ТТР с нормална последователност, което понякога води до постепенна резорбция на фибрилите и стабилизиране на болестта, особено на неврологичните усложнения. В идеалния случай трансплантацията трябва да се извърши колкото е възможно по-рано в началото на заболяването, преди да са настъпили значителни неврологични увреждания.

- Въпреки това, пациенти със сърдечно, лептоменингеално, стомашно-чревно или очно засягане често прогресират, независимо от извършената трансплантация.

-Идентификацията на ТТР вариантите при пациенти, които клинично може да имат ССА или неразпозната фамилна АТТР е важна, защото чернодробната трансплантация не би била от полза при пациенти с отлагане на ТТР с нормална последователност. От друга страна, пациенти с АТТР с нормална последователност могат да бъдат включени в експериментални проучвания на лекарства, които могат да инхибират отлагането или да обърнат процеса.

- Първоначалните проучвания, включващи малки кохорти от пациенти, показват краткосрочна преживяемост от 77% -88%. В регистъра наскоро се събраха данни от няколко центъра, докладващи обща честота на 5-годишна преживяемост от 75%.

- При повечето от българските пациенти вида на мутацията (Glu89Gln) определя чернодробната трансплантация като неподходяща по данни на проучване на италиански фамилии със същото заболяване.<sup>9</sup> Авторите имат опит с прилагане на комбинирана чернодробна и сърдечна трансплантация при такива пациенти.

Комбинирана трансплантация на сърце и черен дроб или на черен дроб и бъбреци се извършва при подбрани пациенти с помалък успех и 18,1% честота на следоперативните сърдечни усложнения при сърдечните трансплантации.

### Освобождаване на карпалния тунел

-Засягане на карпалния лигамент се наблюдава не само при АТТР, но също така, най-често при Ab2 M свързана с диализа амилоидоза и пациенти с AL амилоидоза. Лечението е хирургично.

- При освобождаването на карпалния тунел трябва да се извърши биопсия, ако преди това не е установена окончателната диагноза, като се извършва както оцветяване

с Конго червено, така и имунологично изследване. Защо точно карпалният лигамент или дори който и да е орган е предпочитано място за отлагането на амилоид все още не е изяснено.

### Витректомия

- Витректомията е подходяща при пациенти със засягане на стъкловидното тяло.

### Диета<sup>1,2</sup>

Не е известно диетата да повлиява АТТР. Въпреки това, пациенти със застойна сърдечна недостатъчност вследствие на АТТР трябва да прилагат подходящ за това състояние хранителен режим.

### Медикаментозно лечение<sup>1,2,14-19,23</sup>

Доскоро чернодробната трансплантация беше единствената терапевтична възможност за ФАП. През месец ноември 2011г. Европейската агенция по лекарствата даде одобрение за Vyndaqel (tafamidis meglumine) - първият лекарствен продукт, предназначен за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий I за забавяне на периферното неврологично увреждане. Лекарството се приема перорално, веднъж дневно. По същество представлява ноз, специфичен стабилизатор на транстиретиновата молекула, предназначен да предотвратява образуването на неправилно нагънатите протеини и последващото им отлагане под формата на амилоидни депозити, което причинява невродегенерация и увреждане на неврологичните функции, свързани с ТТР-ФАП.

Лекарственият продукт се свързва некооперативно с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретина, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на транстиретиновия тетрамер е основата за употребата на медикамента за забавяне на прогресията на заболяването.

Медикаментозното лечение на ТТР-ФАП е единствена засега алтернатива при българските пациенти с Glu89Gln мутацията, като се има предвид предходният опит показващ, че независимо от чернодробната трансплантация при тези пациенти, отлагането в сърцето продължава.<sup>9</sup>

Препоръчителната доза Vyndaqel е 20 mg, приета перорално един път дневно.

За лечението на пациент с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР-ФАП) терапията с Vyndaqel трябва да се добави към стандартните грижи. Лекарите трябва да мониторират пациентите и да продължат да преценяват нуждата от друга терапия, включително необходимостта от чернодробна трансплантация като част от стандартните грижи. Тъй като липсват данни за употребата на Vyndaqel след чернодробна трансплантация, приложението на Vyndaqel трябва да бъде спряно при пациенти, на които се прави чернодробна трансплантация.

Клиничните доказателства сочат, че лечението с продукта сериозно и без значими странични явления забавя прогресията на невропатията и поддържа качеството на живот на пациентите с ТТР-ФАП.

Лечението с продукта спира прогресията на невропатията при 60% от пациентите след 18 месечно лечение, като не се наблюдава прогресия на заболяването при над 50% от пациентите след 30 месеца (Coelho T. и сътр., 2010).

Лечението с Vyndaqel поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус. Лекарството е добре понасяна терапия с добър профил на безопасност при популацията пациенти с ТТР-ФАП.

### Клинична програма на Vyndaqel<sup>23</sup>

Клиничната програма с Vyndaqel включва 13 контролирани и неконтролирани проучвания, както и две неинтервенционни проучвания с наблюдение.

Основното проучване на Vyndaqel е 18-месечно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 20 mg тафамидис еднократно дневно при 128 пациенти с ТТР амилоидна полиневропатия с V30M мутация и основно стадий I на заболяването (не се нуждаят рутинно от помощ при ходене)<sup>25</sup> Основните средства за оценка на резултата са Скалата за невропатно увреждане на долен крайник (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL)<sup>24</sup>) – оценка на лекаря от неврологичния преглед на долните крайници, и Качество на живота по Норфолк – Диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN)<sup>26</sup>) – съобщеният от пациента резултат, обща оценка за качеството на живот (total quality of life score [TQOL]). Другите методи за оценка на резултата включват комбинирани скорове за функцията на дебелите нервни влакна (проводимост по нервните влакна, вибрационен праг и промяна в сърдечната честота като отговор на дълбоко дишане (heart rate response to deep breathing - HRDB) и на малките нервни влакна (болка при загряване и праг на охлаждане и HRDB), и оценка на храненето чрез модифициран индекс на телесната маса (mBMI), който представлява индексът на телесната маса (BMI), умножен по серумния албумин в g/L. 86 от 91-те пациенти, завършили 18-месечния период на лечение, са включени след това в открито разширено проучване, където всички те са получавали 20 mg Vyndaqel един път дневно за допълнителни 12 месеца.

След 18 месеца лечение повечето пациенти, лекувани с Vyndaqel, са отговорили на терапията според оценката по NIS-LL (промяна от по-малко от 2 точки по NIS-LL).

Вторичните крайни точки показват, че лечението с Vyndaqel е довело до по-малко нарушение на неврологичната функция и до подобрене в хранителния статус (mBMI), сравнено с плацебо.

В откритото разширено проучване степента на промяна по NIS-LL през 12-те месеца лечение е подобна на тази, наблюдавана при пациентите, които са били рандомизирани и лекувани с тафамидис в предходния 18-месечен двойносляп период.



Клинично е доказано съхраняване на нервната функция и поддържане на качеството на живот на пациентите, лекувани с Vyndaqel.

Едногодишното отворено проучване, продължение на предходното, показва, че лечебният ефект се поддържа за над 30 месеца лечение с Vyndaqel.

Друго проучване показва ефективност на Vyndaqel при пациенти с разнообразни ТТР мутации.

Опитът при лечението с Vyndaqel на пациенти с ТТР-ФАП включва над 175 пациентогодини на експозиция при 127 пациента, включително 22 пациенти, лекувани поне 30 месеца.

Лечението с Vyndaqel се понася добре от пациентите с ТТР-ФАП; нежеланите лекарствени реакции са или леки, или умерени по тежест и основно включват диария, главоболие и инфекции на пикочните пътища.

Дългосрочното приложение на Vyndaqel над 30 месеца се понася добре.

При лечението с продукта не са наблюдавани смърт или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции.

Лечението с Vyndaqel показва убедителен положителен терапевтичен ефект, който забавя прогресията на невропатията и поддържа свързаното със здравословното състояние качество на живот.

Vyndaqel посреща незадоволените потребности на пациентите с ТТР-ФАП, като им осигурява болест-модифицираща терапевтична възможност с добър профил на безопасност.

Vyndaqel осигурява значими клинични ползи за пациентите с ТТР-ФАП чрез намаляване прогресията на невропатията, като по този начин намалява свързаните с нея разходи за напредналото заболяване и черендробна трансплантация.

#### Пациенти, подлежащи на лечение с Vyndaqel<sup>2,3</sup>

Одобрената индикация на продукта Vyndaqel е: „Лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане.”

За стадиране на заболяването може да се използва следната таблица:

**Comment [b1]:** Трябва да остане - цитира се КХП на продукта, там е написано отлагане

Стадии на ТТР-ФАП

Признаци/симптоми	Стадий 1	Стадий 2	Стадий 3
-------------------	----------	----------	----------

<b>Сетивни</b>	Леко/умерено	Умерено/тежко	Тежко
<b>Двигателни</b>	Леко	Леко/умерено	Тежко
<b>Засягане на крайник</b>	Долен	Долен/горен	Долен/горен
<b>Вегетативни</b>	Леко	Умерено	Тежко
<b>ADL*</b>	Никакво/минимално	Значително	Задълбочено
<b>Способност за придвижване</b>	Не се изисква помощ	Необходима е помощ	На инвалидна количка
<b>Средна продължителност на стадия</b>	4-5 години	3-4 години	2-3 години

\*ADL= ежедневни активности

Стадий 1, който трае средно четири до пет години, се характеризира с ограничаване на симптомите предимно за стъпалата и долните крайници, като болката и усетът за температура (функция на тънките влакна) са по-засегнати от усета за допир, вибрация или положение (функция на дебелия влакна). Двигателното засягане е леко, като пациентът е напълно подвижен. Вегетативна дисфункция може да е налице, но обикновено е търпяма.

При втория стадий, който трае средно три до четири години, нарушенията в сетивността се засилват и влошават до степен включване както на тънките, така и на дебелия влакна, като засягането напредва проксимално, включвайки и горните крайници. Усетът за допир на долните крайници е загубен. Типът сетивно засягане от дистално към проксимално на тънките и дебелия влакна се нарича тип „чорап“ и „ръкавица“. Двигателната функция се влошава (особено за долните крайници), като пациентът изисква подпомагане и асистиране, за да се придвижва (патерици, бастун). Вегетативната дисфункция се влошава, става по-тежка и по-неподатлива на лечение.

В последния стадий на заболяването пациентът е силно увреден, както по отношение на периферните, така и на вегетативните нарушения и е прикован на легло или е в инвалидна количка поради генерализирана слабост и тежка кахексия. Смъртта обикновено настъпва в рамките на 2-3 години, главно вследствие на тежко недोхранване и/или инфекции.

Цялостната оценка за тежестта на заболяването може да се направи с помощта на хранителния статус на пациента. С времето гастроинтестиналната дисфункция на пациентите с ГТР-ФАП (тежка констипация, гадене, повръщане и диария) може да

доведе до екстремно недохранване и смърт. Съответно на това, недохранването и гастроинтестиналната дисфункция са установени като прогностични фактори и предиктори на преживяемостта при пациентите с TTR-FAP. Хранителният статус, изтощението и вегетативната гастроинтестинална дисфункция при тези пациенти най-често се измерват чрез модифицирания BMI (mBMI). Този параметър има следните предимства:

- Компенсира отока, причинен от ниския серумен албумин
- Отражава неврогенната (автономен контрол на червата), синтетична (производство на албумин от черния дроб) и абсорбиционна функция.
- Корелира с тежестта на заболяването, прогресията му и смъртността
- Добре валидиран прогностичен фактор е за преживяемост след трансплантация на черен дроб.

Модифицираният индекс на телесна маса се изчислява по следния начин:

$$mBMI = BMI \times \text{серумен албумин (g/L)},$$

където индексът на телесна маса (BMI) се изчислява чрез разделяне на телесното тегло в килограми на квадрата от височината на пациента в метри ( $\text{kg/m}^2$ ).

Модифицираният индекс на телесна маса mBMI дава добра оценка на общото здравословно състояние и е показател за прогресията на заболяването при пациентите. Няколко проучвания показват силна корелация между mBMI и продължителността на гастроинтестиналните симптоми, оценката за инвалидност от полиневропатията и преживяемостта при пациентите с TTR-FAP. Обсервационното проучване Fx1A-OS-001 установява прогресивно намаление на mBMI с увеличаване тежестта на заболяването, като mBMI е в състояние да разграничи стадията на заболяването, със статистически значими разлики, наблюдавани между първи и трети стадий.

**Проследяване на лечението с Vynclaqel-** клинично по отношение стадия на полиневропатията. От значение е ранното диагностициране на заболяването чрез пълен неврологичен и соматичен статус, неврофизиологични, функционални, хистологични и имунохистохимични изследвания, и генетичен анализ за доказване на мутацията.

## Литература

\*По данни на Търнев и сътр.

1. Jefferson R Roberts, Robert John Oglesby, Amyloidosis, Transthyretin-Related, <http://emedicine.medscape.com/article/335301>
2. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. Sep 2003;10(3):160-84. [Medline].
3. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest*. Jul 1984 74(1):104-19. [Medline].

4. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ramløv PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med.* Sep 2003;254(3):225-35. [Medline].
5. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med.* Feb 13 1997;336(7):466-73. [Medline].
6. Jacobson DR, Buxbaum JN. Genetic aspects of amyloidosis. *Adv Hum Genet.* 1991;20:69-123, 309-11. [Medline].
7. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid.* Mar 2008;15(1):40-8. [Medline].
8. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain.* Jul 2000;123 (Pt 7):1495-504. [Medline].
9. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. *Amyloid.* Sep 2006;13 (3):143-53. [Medline].
10. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* Jul 2005;62(7):1057-62. [Medline].
11. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid.* Dec 1998;5 (4):288-300. [Medline].
12. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology.* Sep 1998;51(3):708-14. [Medline].
13. Montagna P, Marchello L, Plasmati R, et al. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Oct 1996;101(5):423-30. [Medline].
14. Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). *Amyloid.* Aug 2003;10 Suppl 1:67-76. [Medline].
15. Damas AM, Saraiva MJ. Review: TTR amyloidosis-structural features leading to protein aggregation and their implications on therapeutic strategies. *J Struct Biol.* Jun 2000;130(2-3):290-9. [Medline].
16. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol.* Aug 2004;41(2):188-94. [Medline].
17. Lauro A, Diago Usò T, Masetti M, Di Benedetto F, Cautero N, De Ruvo N, et al. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy non-VAL30MET variants: are cardiac complications influenced by prophylactic pacing and immunosuppressive weaning?. *Transplant Proc.* Jun 2005;37(5):2214-20. [Medline].
18. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, et al. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nat Struct Biol.* Apr 2000;7(4):312-21. [Medline].
19. Palha JA, Ballinari D, Amboldi N, Cardoso I, Fernandes R, Bellotti V, et al. 4'-Iodo-4'-deoxydoxorubicin disrupts the fibrillar structure of transthyretin amyloid. *Am J Pathol.* Jun 2000;156(6):1919-25. [Medline].
20. Peterson SA, Klabunde T, Lashuel HA, et al. Inhibiting transthyretin conformational changes that lead to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 27 1998;95(22):12956-60. [Medline].
21. Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Lett.* Jun 8 2001;498(2-3):201-3. [Medline].

22. Suhr OB, Herlenius G, Friman S. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl.* May 2000;6(3):263-76. [Medline].
23. KXII Vynđæqel
24. Brill, NIS-LL: The Primary Measurement Scale for Clinical Trial Endpoints in Diabetic Peripheral Neuropathy, *Eur Neurol* 1999;41(suppl 1):8-13
25. Coelho et al., Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy : A randomized, controlled trial, *Neurology* 2012;79:785-792
26. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:497-508