

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



ТОМ 20
ДОПЪЛНЕНИЕ 8
ЮНИ, 2019

VOLUME 20
SUPPLEMENT 8
JUNE, 2019

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВАТА АМИЛОИДОЗА

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н. и проф. д-р И. Търнев, д.м.н

София, 2019 г.

По инициатива на

Българско дружество по невромускулни заболявания
Българско дружество по неврология
Българско дружество по кардиология
Българското дружество по гастроентерология

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Фабио Антоначи	Падуа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов П.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст. Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Черникова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВАТА АМИЛОИДОЗА

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н. и проф. д-р И. Търнев, д.м.н

София, 2019 г.

По инициатива на
Българско дружество по невромускулни заболявания
Българско дружество по неврология
Българско дружество по кардиология
Българското дружество по гастроентерология

Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза

Днес, 06.06.2019 г. ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на наследствената транстиретинова амилоидоза

А/ От Българското дружество по неврология

Акад. проф. И. Миланов	
Проф. И. Търнев	
Акад. проф. Л. Трайков	
Проф. П. Стаменова	
Проф. М. Даскалов	
Проф. З. Захариев	
Проф. П. Атанасова	
Проф. Л. Хараланов	
Проф. С. Черникова	
Проф. Д. Масларов	
Проф. К. Генов	
Проф. А. Капрелян	
Доц. Д. Богданова	
Доц. Т. Чамова	
Д-р С. Сарафов	

Б/ От Българското дружество по кардиология

Доц. М. Господинова	
Доц. В. Велчев	
Доц. Е. Кинова	
Проф. Й. Йотов	
Доц. Я. Симова	

В/ От Българското дружество по гастроентерология

Проф. Л. Матева

Проф. Б. Владимирова

Проф. К. Антонов

Г/ От Българското дружество по невромускулни заболявания

Проф. А. Тодорова

Проф. Л. Ангелова

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	1
I. Увод.....	2
II. Патофизиология.....	2
III. Генетични аспекти	4
IV. Епидемиология	4
1. Епидемиология в света.....	4
2. Епидемиология в България.....	5
V. Неврологично засягане	6
VI. Кардиологично засягане.....	8
VII. Гастроентерологично засягане	8
VIII. Диагноза	8
IX. Диференциална диагноза.....	12
X. Патогенетично лечение.....	14
XI. Симптоматично лечение	16
XII. Рехабилитация	18
XIII. Селективна скринингова програма.....	19
XIV. Проследяване на асимптомните носители	19
Приложения	21

Използвани съкращения:

АД	– Автозомно-доминантен
АКЕ - инхибитор	– Инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим
АРБ	– Ангиотензин рецепторен блокатор
ГИТ	– Гастроинтестинален тракт
ДЛ	– Дистална латенция
ЕКГ	– Електрокардиография
ЕМБ	– Ендомиокардна биопсия
ЕМГ	– Електромиография
ЕНГ	– Електроневрография
ЕхоКГ	– Ехокардиография
ЕхП	– Електрохимичната проводимост
КМП	– Кардиомиопатия
ЛЕП	– Лазерни евокирани потенциали
ЛК	– Лява камера
ЛПХБ	– Ляв преден хемиблок
МРТ	– Магнитно-резонансна томография
ОЧТ	– Ортотопична чернодробна трансплантация
ПНС	– Периферна нервна система
ССА	– Сенилна сърдечна амилоидоза
СНАП	– сетивен нервен акционен потенциал
СМАП	– сумарен мускулен акционен потенциал
СП	– Скорост на провеждане
ТТРА	– Транстиретинова амилоидоза
ТТР	– Транстиретин
ФАК	– Фамилна амилоидна кардиомиопатия
ФАП	– Фамилна амилоидна полиневропатия
ФИ	– Фракция на изтласкване
ХТТРА	– Херeditарна транстиретинова амилоидоза

I. УВОД КЪМ ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА (ТТРА)

Амилоидозите са широк спектър от заболявания, дължащи се на промени в белтъчната структура, в резултат на което нормално разтворим тетрамерен белтък след дестабилизация на четвъртичната структура и последващ разпад до свободни мономерни образува неразтворими извънклетъчни фибрилни депозити, което води до органна дисфункция. Всички видове амилоид съдържат един основен фибрилен протеин, който определя вида на амилоида, както и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилни протеина, асоциирани с амилоидози са описани при хора, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв белтък, който формира човешки амилоидни фибрили, е транстиретин (Ando Y. и съпр. 2005).

ТТР действа като транспортен белтък за тироксин в плазма. ТТР също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици. ТТР може да бъде открит в плазмата и ликвора. Синтезира се главно в черния дроб и хорионния плексус на мозъка и в по-малка степен - в ретината. Генът ТТР е локализиран върху дългото рамо на хромозома 18 и съдържа 4 екзона и 3 интрона.

Системните амилоидози се означават с главна буква А (за амилоид), следвана от съкращението за химическата същност на фибрилният протеин. Така например, ТТР амилоидоза се съкращава АТТР, а амилоидоза при отлагане на леките вериги на имуноглобулините – АЛ (Saraiva M. и съпр., 1984; Connors L. и съпр., 2003; Ando Y. и съпр. 2005).

Класифицирането на откритите генетични варианти е от изключително значение за молекулярно-генетичните тестове и тяхната интерпретация. Оценката на патогенността на даден генетичен вариант трябва да се извършва на базата на научни доказателства и според унифицирана номенклатура и правила. Във връзка с това, широко използваните до момента термини мутация и полиморфизъм са заменени с класификация на генетичните варианти, според която се обособяват 5 категории: патогенен, вероятно патогенен, вариант с неясно клинично значение, вероятно непатогенен и непатогенен (Richards S. и съпр., 2015; Нукамп К. И съпр., 2017).

II. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Както ТТР с нормална последователност (giv тип; wild type), така и патологични генетични варианти в ТТР, предизвикват амилоидоза. ТТР ген с нормална секвенция предизвиква сърдечна амилоидоза при по-възрастните хора, наречена сенилна или giv тип сърдечна амилоидоза (ССА). Когато се установи, че ССА се придружава от микроскопични депозити в много други органи, беше предложено алтернативното наименование сенилна системна амилоидоза. Понастоящем се използват и двата термина.

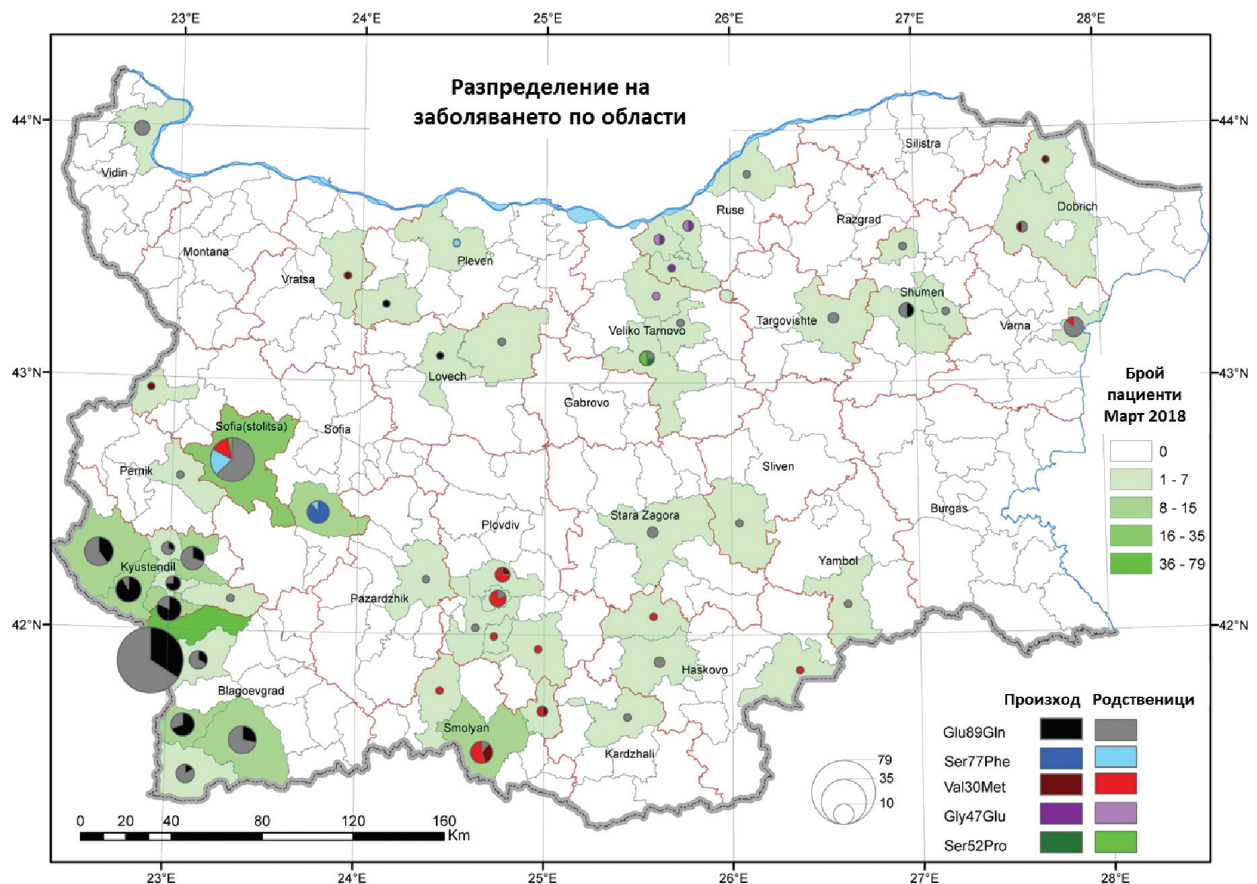
Патологичните генетични варианти в ТТР гена ускоряват процеса на образуване на ТТР амилоид и са най-важният рисков фактор за развитие на клинично значима АТТР. Повече от 130 амилоидогенни ТТР варианти предизвикват системна херeditарна амилоидоза (Rowczenio D.

2014; Hou X. и съпр. 2007; Benson MD, Kincaid JC, 2007; Parman Y. и съпр., 2016).

Прието е ТТР вариантите да се изписват съгласно последната версия на международната номенклатура <http://www.HGVS.org/varnomen>. Една по-стара версия на номенклатурата, не отчита в протеиновата структура къса сигнална последователност от 20 аминокиселини в N-крайния домейн, което води до изместване в номерацията на аминокиселините при описването на генетичните варианти в ТТР гена. В момента се прилага комбинирана номенклатура, съгласно Mutations in Hereditary Amyloidosis [http://amyloidosismutations.com/main_menu.html].

Повечето варианти, които причиняват херeditарната ТТРА, са редки, но някои са често срещани при определени групи от населението. До момента при български пациенти са открити следните варианти в ТТР гена:

- **c.148G>A, p.Val30Met (p.Val50Met)** е първият открит патогенен вариант в ТТР гена. Тази аминокиселинна замяна се дължи на missense вариант в ТТР гена. Този патогенен вариант сега се открива в целия свят и е най-добре изученият ТТР вариант, служещ като прототип за ХТТРА с мутантна последователност. Болестта сред родствениците на индексните пациенти с ТТР p.V30M се нарича ФАП, тъй като ранните симптоми възникват като периферна невропатия, но тези пациенти в действителност имат системна амилоидоза, с множествени депозити, често включващи сърцето, стомашно-чревния тракт, очите и други органи.
- **c.200G>A; p.Gly47Glu (p.Gly67Glu)** патогенен генетичен вариант е открит за пръв път при пациенти от италиански произход. Заболяването обикновено е с по-ранно начало, по-агресивен ход и с кратка преживяемост. В последствие са описани и български пациенти от ромски произход, носители на този генетичен вариант (Pelo E. и съпр., 2002)
- **c.214T>C, p.Ser52Pro (p.Ser72Pro)** патогенен генетичен вариант е описан за пръв път при британски пациенти. Понастоящем се открива и една българска фамилия (Stangou, A. и съпр., 1998).
- **c.290C>T, p.Ser77Phe (p.Ser97Phe)** генетичният вариант е описан за пръв път във Франция. В България, е открит при няколко семейства с ефект на прародителя от с. Вакарел. Водещи фенотипни изяви са полиневропатията и кардиомиопатията (Planté-Bordeneuve V. и съпр., 1998).
- **c.325G>C, p.Glu89Gln (p.Glu109Gln)** генетичният вариант е описан за пръв път в Италия. Открит е при голям брой български пациенти. Повечето от семействата са от региона на Кюстендилска и Благоевградска области, който се очертава като ендемичен регион в България. Водещата фенотипна изява е полиневропатията, често съпроводена с рестриктивна кардиомиопатия и гастроинтестинални нарушения (Almeida M. и съпр., 1992).



Фигура 1. Географско разпределение на носителите на патогенни варианти в ТТР гена на територията на България.

Понастоящем са известни над 130 ТТР варианта, с различно географско разпределение, степен на амилоидогенност и органа предиспозиция (Connors L. и сътр., 2003; Saraiva M. и сътр., 1984; Palha J. и сътр., 2000; Peterson S. и сътр., 2001).

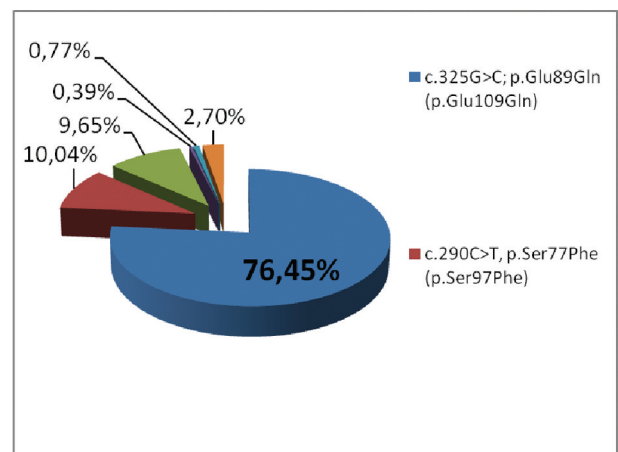
Към момента в България има известен ендемичен регион, разположен в югозападната част на страната (Фигура 1).

Усилията на интердисциплинарния екип до момента доведоха до откриването общо на 259 носители на патологични варианти в ТТР гена, в това число пациенти и техни роднини (някои от които все още без клинична

проява на заболяването). На Фигура 2 и Таблица 1 е показано разпределението между отделните патогенни варианти в гена (актуално към м. март 2019 г.). Генетичният диагностичен подход в България започва с изследване за най-честите мутации според географския регион. При негативен резултат от таргетния скрининг, се преминава към цялостно изследване на кодиращата последователност на ТТР гена. На тази база се отиференцират мутантни от ТТР-*gulf* тип.

Таблица 1. Брой изследвани и процентно съотношение на откриваните в България патогенни генетични варианти в ТТР гена.

Генетични варианти в ТТР гена	Брой изследвани	% носителите на патогенни варианти
c.325G>C; p.Glu89Gln (p.Glu109Gln)	198	76,45%
c.290C>T, p.Ser77Phe (p.Ser97Phe)	26	10,04%
c.148G>A, p.Val30Met, (p.Val30Met)	25	9,65%
двоен хетерозиготен носител c.148G>A, p.Val30Met, (p.Val30Met) + c.325G>C; p.Glu89Gln (p.Glu109Gln)	1	0,39%
c.214T>C, p.Ser52Pro (p.Ser72Pro)	2	0,77%
c.200G>A; p.Gly47Glu (Gly67Glu)	7	2,70%



Фигура 2. Графично представяне на данните от Таблица 1.

III. ГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Херeditарната ТТРА традиционно се приема за мо-ногенно автозомно-доминантно заболяване, но вече е из-вестно, че болестта е далеч по-сложна. Най-многобройни данни в световен мащаб са налични за варианта р.Val30Met, но вече са налични и по-загълбочени изследва-ния и за други варианти като например р.Glu89Gln, наре-чена вече „Българска мутация“. Наблюдавани са следните особености:

- Вариации във възрастта на поява на първите симп-томи: обичайната възраст на начало на заболява-нето сред носителите на р.Val30Met в Португалия, Бразилия и Япония е в третото до четвъртото десетилетие от живота. Има случаи с късно начало (като например в Швеция), при които началото на заболяването е в петата до шестата декада от жи-вота. В България носителите на този патологичен вариант се характеризират с късно начало.
- Различна пенетрантност на заболяването: в Порту-галия и Япония повече от 90% от носителите на р.Val30Met развиват симптоми до средна възраст. Въпреки това, в Швеция пенетрантността на забо-ляването е само 2%, а някои р.Val30Met хомозиготни индивиди остават асимптомни.
- Някои атипични португалски и японски родственици следват шведския модел на късно начало с ниска пенетрантност.
- Някои пациенти без фамилен анамнез за амилоидоза имат асимптомни роднини носители на р.Val30Met варианта.
- Началото на заболяването е по-рано при мъжете, отколкото при жените. За „българската“ мутация р.Glu89Gln разликата във възрастта на начало при двата пола е около 4,5 години, като по-ранно начало се установява отново при мъжки пол.
- В някои случаи възрастта на поява на първите симптоми е по-ранна в следващите поколения. Тази особеност се нарича антиципация. Причината за наблюдаваната антиципация е неясна, възможно е освен генетични да се намесват и епигенетични фактори.

Антиципацията, непълната пенетрантност и спора-дичните случаи при родственици с незасегнати носители на патологичен алел са описани и при други патогенни ва-риант в ТТРА гена.

Транстиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност (див тип; wild type)

За разлика от мутантната ТТРА, сенилната форма, която е без патологични генетични варианти (div тип; wild type), е свързана с процеса на стареене, обикновено в седма и осма декада от живота. Тези случаи биха могли да са безсимптомни или с незначителен клиничен импакт. От друга страна, други възрастни пациенти с ТТРА с нормална последователност развиват симптоматична и дори фатална сърдечна ТТРА. Факторите, които водят до div тип ТТРА не са известни. Най-вероятно се намес-ват други генетични и епигенетични фактори. Клинич-

ните прояви на тежката ССА са подобни на тези, наблю-давани при фамилен ТТРА и при сърдечна амилоидоза по типа на отлагане на леките вериги на имуноглобулините (AL).

IV. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

1. Епидемиология на херeditарната транстиретинова амилоидоза в света

Херeditарната транстиретинова амилоидоза е опи-сана за първи път в Северна Португалия в областта Póvoa de Varzim от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade през 1952 г. (Andrade, C., 1952), но след това е установена и в много други страни (Planté-Bordeneuve V. и сътр., 2007). Днес е открита в 36 държави. До секвенира-нето на гена през 1983 г. (Dwulet F., Benson M., 1983; Sasaki H. и сътр., 1985) е била известна като португалска бо-лест. По-късно се установява и генетичната мутация, причиняваща заболяването – Val30Met (Saraiva, M. и сътр., 1984). През 60-те и 70-те години на миналия век са от-крити два други големи ендемични района в Япония (1968) и Швеция (1976) със същата мутация (Ikeda, S. и сътр., 2002; Saraiva M. и сътр., 1984).

Транстиретиновата амилоидна полиневропатия е рядко заболяване с глобално разпространение 1/10186. Най-висока честота има в Португалия (Sousa A. и сътр., 1995), следвана от Швеция (Holmgren G. и сътр., 2004) и Япония (Kato-Motozaki Y. и сътр., 2008). Разпростране-нието в ендемичните за заболяването области в Порту-галия е 1/1108 (Sousa A. и сътр., 1995).

Разпространението в САЩ (Benson M. и сътр., 2000) е 1/100000, но само за бялата раса. В САЩ се наблюдава раз-нообразие от мутации поради мултиетническия произход на популацията. Открити са общо 34 различни мутации според TNAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) ре-гистъра, като най-чести са Val122Ile (45,3%), Thr60Ala (20,4%), Val30Met (6,0%), наблюдава се и мутацията Ser77Tyr (Maurer M. и сътр., 2016). Средната възраст на заболяването е около 63 г. Смята се, че Val122Ile, харак-терна за чернокожите и водеща до фамилен амилоидна кардиомиопатия, произхожда от Западна Африка (Pinto M. и сътр., 2017).

Разпространението в Япония (Kato-Motozaki Y. и сътр., 2008) е 0,87-1,1/ 1000000 жители. Най-високо разпростра-нение има в Nagano – 12/1000000, следвана от Kumamoto 10,2/1000000 и след това Ishikawa – 3,8/1000000.

Val30Met е разпространена и на Балеарските острови (в град Майорка има Център за транстиретинова ами-лоидоза), териториално принадлежащи към Испания. Раз-пространението е 5/100000 в Майорка и 1/100000 в Минорка, друг от Балеарските острови. За Кипър разпро-странението на заболяването е 43,34/1000000, честотата - 0,69/100000.

Във френската популация болни също се установява (Adams D. и сътр., 2012) голяма генетична хетерогенност. Открити са 29 различни мутации, като най-честа е Val30Met (62%), следва Ser77Tyr (11,8%) и Phe77 (6,2%).

В Италия са намерени разнообразни мутации (Rapezzi C. и сътр., 2006). Интерес представлява мутацията

Glu89Gln, установена в Сицилия, която е най-честата мутация у нас (Mazzeo A. и съпр., 2015).

В Турция са намерени седем мутации: Val30Met, Glu89Gln, Gly47Glu, Gly53Glu, Glu54Gly, Thr49Ser и Glu54Lys. Първите три се срещат и при наши болни (Bekircan-Kurt C.E. и съпр., 2015; Durmuş-Tekçe H. и съпр., 2016).

В Израел са установени пет различни мутации: Ser77Tyr, Phe33Leu, Gly6Ser, Val32Ala, Val30Met и Ser77Tyr, Val30Met.

В Словения са открити мутациите Val122Ala, Val30Ala, Ile107Phe, Asp38Asn. В Румъния - Glu54Gln.

През декември, 2007 г. е основан международния THAOS регистър. Към 1.7.2018 в него са включени малко над 4000 болни с TTPA от цял свят от 18 центъра (<https://www.ttr-farconnection.com/treatment-center-finder>), включително и от България. Според регистъра чести мутации са Val30Met (73,3%), Val122Ile (4,4%), Glu89Gln (2,1%), Leu111Met (1,9%), Thr60Ala (1,7%), Ser77Tyr (1,6%), Phe64Leu (1,5%). Повечето болни (82,6%) принадлежат към бялата раса (Coelho T., 2013).

2. Епидемиология на херeditарната транстиретинова амилоидоза в България

До 15.4.2019 г в страната са установени общо 100 семейства с пет различни мутации в TTR гена: Glu89(109)Gln в 75 семейства, Ser77(97)Phe в 11 семейства, Val30(50)Met в 11 семейства, Gly47(67)Glu в 2 ромски семейства, Ser52(72)Pro в 1 семейство. Една болна от Благоевград е била в състояние на двоен хетерозигот с две мутации: Glu89Gln / Val30Met, едно семейство е с хомозиготни близнаци от мъжки пол. Числото в скоби отразява мястото на мутацията по новата класификация.

За Glu89Gln е установен ефекта на предшественика с приблизителна възраст на възникване на мутацията преди 850 поколения. Семействата с различните мутации имат определен район на произход, както следва:

• Епидемиология на Glu89Gln

Болните с тази мутация имат произход изключително от Югозападна България, от Дупница до Петрич. Фокусът има дължина 200 км и е разположен по хода на границата с Република Северна Македония. Основно са засегнати областите Кюстендил и Благоевград. Поради вътрешни миграции, болни с тази мутация се откриват и в Североизточната България – областите Варна, Шумен, Търговище, Добрич, Велико Търново и Русе. Порядко се откриват и в Централна България – областите Ловеч, Плевен, Габрово и Югоизточна и Южна България – областите Хасково, Кърджали, Стара Загора, Сливен, Пазарджик, Пловдив, Смолян.

За област Кюстендил болните произхождат от общините: Кюстендил, Бобов дол, Бобошево, Дупница, Кочериново, Невестино. За област Благоевград болните произхождат от общините: Благоевград, Сандански, Симитли, Струмяни, Петрич.

• Епидемиология на Val30Met

Болни с тази мутация са установени в областите Благоевград, Варна, Пловдив, Смолян, Софийска област. Като цяло разпространението на болните с тази мута-

ция из страната е по-пръснато. Едно семейство произхожда от района на Ксанти, Гърция. Представители на засегнати семейства с Val30Met живеят в района на гр. Пловдив и гр. Асеновград.

За тази мутация също има определена ендемичност. Област Смолян е по-малкият фокус. По-обширният вероятно обхваща цяла Южна България и се заключава между градовете: Смолян, Хасково, Свиленград, Стара Загора, Пловдив, Благоевград. Не е изключено ендемичните фокуси на Glu89Gln и на Val30Met да се допират по хода на река Струма, което предполага възможността за повече от един двоен хетерозигот по двете мутации.

Български граждани, членове на засегнати семейства, със симптоми на заболяването и на лечение с тафамидис, както и асимптомни носители, живеят в страни като Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Португалия, Канада, САЩ, ОАЕ.

• Епидемиология на Ser77Phe

Всички болни с тази мутация произхождат от с. Вакарел, но от различни махали. Един болен с тази мутация произхожда от с. Венковец, отстоящо на разстояние от 32 km. от с. Вакарел. Втори болен със същата мутация произхожда от с. Караполаци / община Елин Пелин. Разстоянието между двете села и с. Вакарел предполага възможността за миграции.

Тази мутация има най-висока честота във френската популация (Югозападните част – района на гр. Тулуза). Исторически мутацията може да е пренесена през средните векове от френски кръстоносци, но това следва да бъде доказано чрез провеждането на хаплотипен анализ. Има и друга хипотеза, че е пренесена във Франция от бгомилите след тяхното изгонване от България през средните векове.

• Епидемиология на Ser52Pro

Семейството със Ser52Pro произхожда от община Елена. Носител на тази мутация живее в София.

• Епидемиология на Gly47Glu

Семействата с Gly47Glu произхождат от Русенска и Великотърновска област и принадлежат към ромския етнос, и специално сред групата на ромите мюсюлмани, наричани милет. Първото семейство е от с. Ценово, второто - от гр. Полски Тръмбеш. Същата мутация е описана за първи път в Италия при голяма фамилия в четири поколения, а също сред мюсюлмани от гр. Ксанти, Гърция.

Разпространение и честота на херeditарната транстиретинова амилоидоза

Показателят „Честота“ е броят на новодиагностицираните случаи за една година/общ брой население (рисковата популация), а показателят „Разпространение“ е общия брой на генетично доказаните случаи/общия брой население.

За изчисляване на посочените два показателя са ползвани данните на Националния статистически институт за разпределението на населението по произход от населени места - общини и области (www.nsi.bg).

Glu89Gln

Честотата на новопоявилите се случаи за област Благоевград е 1/7 300 души население, за област Кюстендил 1/8 500. За двете области заедно честотата на новопоявилите се случаи възлиза на 1/7 636.

Разпространението на заболяването за област Благоевград е 1/4200 души население, за област Кюстендил е 1/3900 души население. Общо за двете области разпространението е 1/4150 души население.

Val30Met

Честотата на новопоявилите се случаи за област Смолян възлиза на 1/9 000 души.

Разпространението на заболяването за област Смолян възлиза на 1/3 200. Болните и носителите с Val30Met, които не произхождат от общините в област Смолян не са включени в изчисленията.

Ser77Phe

Честотата на новопоявилите се случаи за община Ихтиман възлиза на 1/1600 души, разпространението - 1/850 души.

Получените данни показват наличието в страната на ендемични райони с различна площ за отделните мутации – Glu89Gln, Ser77Phe и Val30Met. Честотата и разпространението на трите мутации по отношение място на произход на болните изпълняват критериите за ендемични райони (<https://www.recognizingttr-fap.com/epidemiology>) – между 1/1000 и 1/10 000.

За страната при население от 7,3 милиона средната честота на новопоявилите се случаи за всички мутации и клинично диагностицирани болни за период на наблюдение от десет години възлиза средно 1/54500. Разпространението на заболяването възлиза средно 1/28 700.

Данните са изключително динамични и се променят всеки месец във връзка с диагностициране на нови болни и асимптомни носители. Това променя двата показателя в посока към по-високи.

V. НЕВРОЛОГИЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Засягането на периферните нерви е една от основните клинични прояви на заболяването. Протича под формата на:

- *Прогресиращ дистален сетивно-двигателен полиневропатен синдром* (Plante-Bordeneuve V., Gerard S., 2011). Характеризира се с хипо/арефлексия за четирите крайника, по-изразена за долните, засягане на всички видове телесни усещания (допир, болка, температура, ставно-мускулен, вибрационен и двумерно-пространствен усет) без строго определена при нашите болни последователност. В повечето случаи първа проява са сетивните нарушения, но първи прояви могат да бъдат и промените в рефлексите. Сетивните нарушения определят проявите на постурална нестабилност в пробата на Romberg до изразена атаксия включително локомоторна. Началото е от долните крайници със субективна

хипестезия, парестезии и гизестезии. Често към хипестезиите се добавят медикаментозно резистентни към обичайните аналгетици болки в същите области. Симптомите в ръцете се появяват малко по-късно в рамките на месеци, рядко след повече от година. Доста по-рядко симптомите в ръцете се развиват почти едновременно с тези от краката. С напредване на заболяването се развиват хипотрофии на дисталните, малко по-късно и на проксималните мускулни групи съчетани с периферни парези/парализи. Може да има и видими фасцикулации.

Засягането на краниалните нерви е необичайна клинична изява. Засягат се предимно булбарните краниални нерви, което може да доведе до пареза на гласните връзки (Plante-Bordeneuve V., 2007). Булбарната парализа се наблюдава рядко и протича с фарингеална арефлексия, гизартрия, дисфагия, атрофия на езика и фасцикулации, генервация на езика и крайниците, като израз на отлагане на амилоид в перифернонервни структури при Val30Met (Ikeda K., и сътр., 1998). Увреждане на краниални нерви и предимно гизартрия са наблюдавани и при наши болни с Glu89Gln.

- *Карпал тунел синдром* е честа изява на заболяването (Sekijima Y., 2015; Кана Т. и сътр., 2010). Дължи се на отлагане на амилоид в карпалния лигамент и директна компресия на п. medianus от амилоидните отлагания (Suh O. и сътр., 2003). Обикновено е двустранен, по-изразен от едната страна. Клиничната картина е типична с болезнена хипестезия с парестезии, хиперестезия с гизестезия в китките и пръстите на ръцете, преминаваща за кратко от разтръскване на ръцете. Клинично е неразличим от този с друга етиология. Нощем проявите са по-изразени. Симптомите прогресират с времето. Премахва в класически полиневропатен синдром след различно дълъг период от време – от половин година до над 20 години, като до тогава е единствена изява на заболяването (Кана Т. и сътр., 2010). При нашите болни този интервал е средно 6 години. При тях често е опериран – едностранно или двустранно, но симптомите нерядко се появяват отново.

- *Засягане на автономната нервна система.* Като израз на нейното засягане се приемат (Plante-Bordeneuve V. and P. Kerschen, 2013) гуарията като резултат от увреда и намаляване броя на клетките на Сајал приемани като „расе maker“ на червата, уринарните нарушения – ретенция и инконтиненция, еректилната дисфункция при мъжете (често се споменава като ранен симптом), сексуални смущения и при жените, нарушения в потната секреция под формата на профузни изпотявания или суха кожа в напредналите стадии, артериалната хипотония – при по-изразените случаи с колапсни прояви. Тук могат да се причислят и нарушенията в очната слъзна секреция – обикновено намалена, рядко в началото усилена, както и повишената късливост на слъзния филм.

Класическата транстиретинова невропатия е аксонна, зависеща от дължината на нерва т.н. length depended small fiber невропатия, описана от Andrade при Val30Met с ранно начало (Andrade C., 1952). В началото се засягат немиелинизираните и малките миелинизирани нервни влакна, което води до нарушения на температурния и болковия усет, започващи от долни крайници (Conseição I. и сътр., 2015), а усетът за допир и ставно-мускулния усет са запазени. Установяват се парестезии, гизестезия, алодиния, хипералгезия или спонтанни, парещи болки в краката. Това се описва като т.н. сетивна дисоциация. Не при всички болни са налице болки (Plante-Bordeneuve V., Gerard S., 2011). В този стадий рефлексите обикновено са запазени. Аксонната дегенерация прогресира в проксимална посока и достига ръцете сред период от средно четири – пет години. В рамките на няколко години се засягат и по-големите миелинизирани сетивни и двигателни влакна и това води до нарушение на усета за допир, ставно-мускулния усет, двумерно пространствения и вибрационния усет, появява се двигателен дефицит, който затруднява походката. Могат да се наблюдават трофични лезии на ходилата, наподобяващи перфорации и също неврогенни артропатии.

Клиничният фенотип при нашите болни не следва стриктно този тип на сетивна дисоциация. Той е смесен, независимо коя от петте мутации е установена (Glu89Gln, Ser77Phe, Val30Met, Gly47Glu, Ser52Pro): налице е засягане на периферната нервна система и сърце, в по-напредналите случаи се включва и стомашно-чревният път. Glu89Gln има подчертано смесен фенотип (Coelho T. и сътр., 2013) със средна възраст на начало 52 години и малко по-рано при мъжете; Ser77Phe също има смесен клиничен фенотип, но със средна начална възраст 58 години; средната начална възраст при Val30Met е най-висока – 68 години, фенотипа е смесен, но с преваляване на полиневропатията пред кардиомиопатията. Средната преживяемост на болните е 8 години. Бъбречно засягане се установява при Ser52Pro и Gly47Glu. Gly47Glu има средна начална възраст 30 години за мъжете и 35 за жените, началото е със стомашно-чревно засягане и слабо изразена полиневропатия. Средната преживяемост за Gly47Glu е 5 години.

В света са описани и мутации с други предилекции: изключително сърдечен фенотип при Val122Ile без полиневропатия, окулолептоменингеален тип (Tyr69His, Ser64, Ala36Pro, Val30) (Benson MD, J.C. Kincaid, 2007; Salvi F. и сътр., 2012) или лептоменингеален тип (Plante-Bordeneuve V., S. Gerard, 2015). Лептоменингеалната амилоидоза, дължаща се на мутациите Asp18Gly, Ala25Thr, Tyr114Cys, е свързана с церебрална амилоидна ангиопатия. Характеризира се с амилоидни отлагания в медията и адвентицията на средните и малките артерии, артериолите, рядко в коровите вени. Клиничните прояви са мозъчен инфаркт, церебрални хеморагии, хидроцефалия, различни степени на церебрална дисавтономия, атаксия, спастична парализа, епилептични пристъпи, деменция. Лептоменингеална амилоидоза се наблюдава и при болни с Val30Met и при трансплантирани болни - хорионидният плексус продължава да произвежда мутантен транстиретин, въпреки трансплантацията на черен дроб (Sekijima Y., 2015).

Полиневропатията има няколко клинични стадия (Coutinho P. и сътр., 1980):

Стадий I	Сензорна и моторна невропатия, ограничена в долните крайници. Тежко нарушен температурен и болков усет с относително запазен проприоцептивен усет (сензорна дисоциация). Леко моторно нарушение. Запазена самостоятелна походка без помощни средства.
Стадий II	Походка с помощ или помощни средства. Невропатията прогресира със засягане на горните крайници и трупа. Амиотрофия в горните и долните крайници. Умерен моторен дефицит.
Стадий III	Терминален стадий. Приковаване към инвалиден стол или легло. Тежък сетивна, моторна и автономна невропатия във всички крайници.

В практиката е разработена и по-нова, модифицирана скала за невропатията, отчитаща степенята на инвалидизация на болните (Ando Y. и сътр., 2013):

I. Сетивни нарушения, но запазена способност за ходене
II. Затруднения при ходене, но без нуждата от използване на помощни средства
III A. Използване на един стик или една патерица при ходене
III B. Необходимост от използването на два стика или две патерици при ходене
IV. Пациентът е ограничен до инвалиден стол или прикован на легло

Изследване на лумбален ликвор

Промените в ликвора са важни от диференциално-диагностична гледна точка за избягване на погрешната диагноза хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. При болните с транстиретинова амилоидна полиневропатия, независимо от мутацията, може да се наблюдават промени в белтъчния профил. Най-често те са свързани с общия ликворен белтък. Той може да е повишен, макар и не толкова силно, както при хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (Conseigao I. и сътр., 2016). Повечето автори установяват лека до умерена хиперпротеинозахия с нормален брой клетки, респ. белтъчно-клетъчна дисоциация (Cappellari M. и сътр., 2011; Koike H. и сътр., 2012). В отделни случаи са установени и високи стойности – 7,23 g/l (C Douglass, 2007) и изключително високи от 2,20 g/dl. (Pelo E, и сътр., 2002). При последния случай е имало и повишен албуминов индекс (албумин в ликвор към албумин в серум).

Промените в ликвора не се изчерпват само с повишен общ белтък, а и с нарушена кръвно-мозъчна бариера. При болни с лептоменингеална транстиретинова амилоидоза е установен повишен албуминов концентрационен коефициент ликвор/серум. (Nakamura M. и сътр., 2005). Хистопатологично при тези случаи са установени изразени амилоидни отлагания в лептоменингите, съдовите и паренхимата на гръбначния и главния мозък, което според авторите е причина за нарушената кръвно-ликворна и кръвно-мозъчна бариера.

VI. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Сърдечното засягане се характеризира с развитието на инфилтративна кардиомиопатия, проявяваща се със сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения (Rapezzi C, 2010, Rodney H. Falk 2005, 2010, Frederick L. Ruberg, 2012).

Симптомите са неспецифични като често началните оплаквания са от перикардиална тежест и палпитации. В много случаи, пациенти с предшестваща артериална хипертония или нормотония се оплакват от ниско артериално налягане като причините са комплексни – автономна дисфункция, намален сърдечен дебит, хиповолемия във връзка с хронична диария. При някои от пациентите сърдечното увреждане е погрешно интерпретирано като хипертонично сърце, понякога при липса на анамnestични данни за артериална хипертония, а при пациенти с по-изразена левокамерна хипертрофия се поставя диагностиката хипертрофична кардиомиопатия. Проявите на сърдечна недостатъчност се предшества от различно дълъг безсимптоматен период, през който настъпва прогресивно инфилтриране на миокарда с амилоид. Освен в миокарда на лявата и дясната камера, натрупване на амилоид се наблюдава и в предсърдията, сърдечните клапи и периферно в малките съдове, ангажирана е и проводната система. Проявите на сърдечна недостатъчност могат да бъдат маскирани от намалената двигателна активност във връзка с периферната полиневропатия. Често срещани са ритъмно-проводните нарушения – предсърдно мъждене, атриовентрикуларен и синоатриален блок. В някои случаи е необходимо имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Предсърдното мъждене повишава риска от емболичен мозъчен инсулт. Най-честата причина за смърт при пациентите с херeditарната АТТР са прогресираща сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт, най-често поради електромеханична дисоциация и асистолия (Kristen, A.V. 2008).

VII. ЗАСЯГАНЕ НА ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ (ГИТ) ПРИ ТРАНСИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДОЗА

Засягането на храносмилателната система при херeditарната ТТРА се извършва клинично със симптоми от стомашно-чревния или гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и те са чести.

Повече от половината от пациентите с доказана мутация (63%) имат поне един симптом от ГИТ. Оплакванията възникват от горната част на ГИТ (хранопровод, стомах и дванадесетопръстник), от долния ГИТ (тънко и дебело черво) или едновременно от горния и долен ГИТ. Поради това гастроинтестиналните симптоми при херeditарната ТТРА са много разнообразни. Те включват: трудно преглъщане или засягане на храната в хранопровода (дисфагия); тежест или подуване на горната част на корема, или на целия корем, ранно (бързо) насищане при хранене (след прием на малки количества храна); гадене; повръщане; куркане на червата; газове в корема (метеоризъм или флауленция); запек; диария; редуване на запек с диария; фекална инконтиненция (спонтанно изпускане на чревно съдържимо/изпразнения).

Най-често наблюдаваните симптоми са ранното насищане и промяната в ритъма на дефекацията – смяна на запек с разстройство, последвани от запек, диария, гадене и повръщане. Съчетават се и със загуба на телесна маса. По-рядка е фекалната инконтиненция, а най-рядко пациентите съобщават за оригване; симптоми свързани с гастро-езофагеален рефлукс и коремна болка.

Гастроинтестиналните симптоми са по-чести у носителите на Val30Met мутацията, както и при извън на заболяването в по-ранна възраст - преди 50 г. (Wixner J. и сътр., 2014).

Обикновено оплакванията възникват при вече появили се промени в нервната система и/или сърцето, но могат да бъдат и първа извън на заболяването преди появата на периферната полиневропатия (Wixner J. и сътр., 2014; Conceição I., 2016). Въпреки че диарията е характерна за късните стадии, може да бъде и първия, най-ранен симптом. Веднъж възникнала, тя персистира, и често се комбинира с неотложна нужда за дефекация, фекална инконтиненция и тежка малнотриция. Честотата и тежестта на гастроинтестиналните симптоми нарастват с продължителността на заболяването. В късните стадии симптомите са чести или ежедневни, и тежки. Появяват се нови и се влошават наличните оплаквания, водещи до малнотриция и прогресивна загуба на телесна маса.

Наличието на гастроинтестинални симптоми е свързано с по-тежко заболяване, влошено качество на живот и намалена преживяемост. Ето защо е важно те да бъдат щателно оценявани, проследявани и лекувани (Wixner J. и сътр., 2014; Conceição I., 2016; Sekijima Y., 2015).

При физикалното изследване на корема не се установяват специфични промени – подут корем от газове, леко усилена или забавена перисталтика. Често липсва палпаторна болка. Може да не се установят промени, въпреки тежките симптоми. При по-напреднало заболяване на преден план са белезите на малнотриция.

Промените в ГИТ се дължат на отлагането на амилоид в стомашно-чревната лигавица с нарушена функция и регулация на автономната и ентералната нервна система, намаляване на гастроинтестиналните невроендокринни клетки и интерстициалните клетки на Кахал (Cajal), (Yoshimatsu S. и сътр., 1998; Ikeda S. и сътр., 2009; Wixner J. и сътр., 2013). Това води до множество генерализирани нарушения в двигателната функция на хранопровода, стомаха (нарушена акомодация и забавено изпразване), промени в дефекацията (забавено или ускорено преминаване на чревното съдържимо), тънкочревен бактериален свръхрастеж, малабсорбция на жлъчни киселини, основни хранителни вещества (масти, белтъчини), мастно- и водноразтворими витамини, електролити, микроелементи и други, загуба на белтък през стомашната и/или чревната лигавица (Yoshimatsu S. и сътр., 1998; Ikeda S. и сътр., 2009; Wixner J. и сътр., 2013).

VIII. ДИАГНОЗА НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Ранната и точна диагноза на херeditарната ТТРА все още представлява предизвикателство пред лекарите, поради голямата клинична хетерогенност на заболяването (Adams D. и сътр., 2016; Conceição I. и сътр., 2016).

Диагностичният процес на хередитарната ТТРА преминава през два основни етапа:

- Клинична диагноза с допълнителни потвърдителни изследвания
- Точни диагностични методи: тъканна биопсия и молекулярно-генетично изследване

Клинична диагноза на базата на:

- Анамнеза
- Соматичен и неврологичен статус
- Електрофизиологични изследвания
- Кардиологични изследвания
- Невроофталмологични изследвания
- Неврологични изследвания



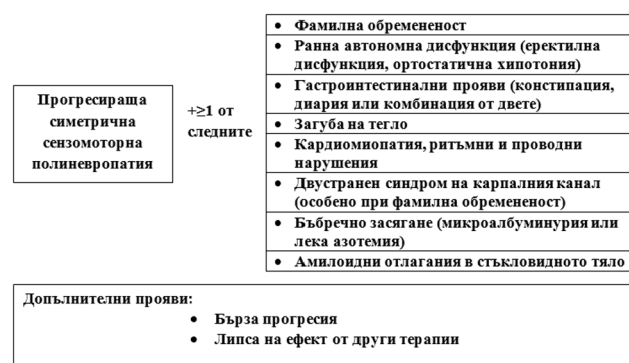
Точни диагностични методи:

- Тъканна биопсия
- Молекулярно-генетично изследване

Важно е да се разграничат диагностичните подходи при индивиди с известна фамилна обремененост, от т. нар. ендемични райони от пациенти без известна фамилна анамнеза (Adams D. и сътр., 2016; Conceição I. и сътр., 2016).

При пациенти с данни за фамилна обремененост/или предсимптоматично установен генетичен дефект симптоми в рамките на периферна невропатия, автономна дисфункция, ритъмни и проводни нарушения налагат допълнителни изследвания за определяне на клиничното начало на заболяването (виж допълнителни изследвания).

При пациенти без известна фамилна анамнеза основните клинични прояви, които налагат изследване за хередитарната ТТРА са:



Фигура 3. Потенциални симптоми, насочващи към диагнозата хередитарна ТТРА

При пациентите, чиито клинични прояви са суспектни за хередитарна ТТРА е важно насочване за **допълнителни изследвания**:

1. Неврологични изследвания:

- Оценката по PND (polyneuropathy disability) е представена на таблица 2.

Таблица 2. Оценка по PND за тежестта на засягане на периферните нерви при хередитарната ТТРА

0	Без симптоми
I	Сетивни прояви, без промени на походката
II	Променена походка, възможна без използване на помощно средство
IIIА	Походката е възможна с едно помощно средство
IIIВ	Походката е възможна с две помощни средства или проходилка
IV	Самостоятелната походка е невъзможна, на инвалидна количка или легло

- Оценката на стадия на хередитарната ТТРА - има значение за преценка на възможността за патогенетична терапия (таблица 3)

Таблица 3. Оценка на стадия на хередитарната ТТРА (Coutinho P. и сътр., 1980)

I	Походката не е нарушена, леки сетивни, моторни или автономни нарушения в долните крайници
II	Самостоятелната походка е възможна само с помощно средство, умерено тежко засягане на долни, горни крайници и трункус
III	Самостоятелна походка - невъзможна, пациентът използва инвалидна количка или е на легло

- Neuropathy impairment score (NIS) - виж приложение 1
Оценка по PND, стадия на хередитарната ТТРА и NIS се извършват преди започване на лечението и за определяне на ефекта от терапията при вече диагностицираните болни.

- **Електроневрография (ЕНГ)** и електромиография (ЕМГ) с данни за аксонна сензомоторна полиневропатия с по-тежко засягане на периферните нерви на долните крайници и на сетивните спрямо моторните влакна. Възможни са следните комбинации:
 - Намалена амплитуда (А) на СНАП и СМАП при нормални скорости на провеждане (СП) и дистални латенции (ДЛ)
 - Нормална А и ДЛ при намалена СП
 - Намалени А и СП при нормална ДЛ
 - ДЛ са рядко удължени, с изкл. на ДЛ на n. medianus, която може да е удължена до 2 пъти над нормата, дори и без да са налице клинични прояви на синдром на карпалния канал.

В ранните стадии на заболяването, предвид преобладаващото ангажиране на малките немиелинизирани нервни влакна ЕНГ изследване може да е нормално, което налага провеждането на следните тестове:

- **Симпатиковият кожен отговор** отразява активирането на потните жлези в отговор на подаване на електричен импулс или силен шум. Отвежда се от гланите и ходилата. Оценява се амплитудата, която е белег за запазен интегритет на сугомоторните нервни влакна. При пациентите с хередитарната ТТРА амплитудата е снижена или липсва отговор (Conceição I. и сътр., 2014; Escolano-Lozano F. и сътр., 2017)

• **Судомоторният тест Sudoscan** използва директна стимулация с нисък интензитет ($\leq 4V$) и обратна йонофореза, като начин за измерване на локалната проводимост между хлоридите в потната секреция и никеловите електроди на апарата. Електрохимичната проводимост (ЕхП) на кожата, осъществявана от немиелинизираните С-влакна, се изчислява в microSiemens (μS). За нормална ЕхП на ходилата се приемат резултати на $67 \mu S$. При ЕхП на кожата на ходилата под $66 \mu S$ чувствителността на този метод за потвърждаване на смутената автономна регулация е 76%, а специфичността е 85% (Castro J. и сътр., 2016).

• **Количественият судомоторен аксонен тест (QSART)** оценява судомоторната функция, но поради голямата продължителност на изследването, не намира широко приложение в рутинната практика.

• **Вариабилността на сърдечния ритъм** (Heart rate variability HRV) се оценява по време на дълбоко дишане и при манювър на Valsalva, но оценява основно парасимпатиковата функция. Не е приложим при пациенти с постоянен кардиостимулатор (Escalano-Lozano F. и сътр., 2017).

• **Количествен тест за оценка на сетивността (QST)** - оценява се вибрационния усет, прага на температурния усет за студено и прага на усета за топлоболка. Като при пациентите с херeditарната ТТРА се отчита повишен праг и при трите модалности на 95 перцентил (Escalano-Lozano F. и сътр., 2017).

• **Лазерни евокирани потенциали (ЛЕП)** - използва се CO₂-лазер стимулатор за стимулация на гърба на ходилото (дължина на вълната 10,6 mm; интензитет 15–20 W, продължителност 15 ms). Междустимулационният интервал варира между 10 и 20 s. N2–P2 ЛЕП комплекс се отвежда чрез подкожни иглени електроди от вертекса (Cz) и фронтален референтен (Fpz). Оценяват се пиковата латенция и амплитудата N2–P2 комплекса. При симптомните се установява удължена латенция на N2.

2. Кардиологични изследвания

Диагнозата херeditарна транстиретинова амилоидна кардиомиопатия се поставя на базата на: фамилен анамнез, клинични данни, ЕКГ, образни методи, хистологично изследване при необходимост, като за дефинитивна диагноза е задължителен молекулярно-генетичен анализ. Задължително е да се изключи лековерижна и „div тип“ транстиретинова амилоидоза, другите два най-чести вида амилоидна кардиомиопатия, които изискват различно поведение и лечение и имат различна прогноза. (Rodney H. Falk, 2010, González-López E. 2015, 2017, Rapezzi, C. et al 2009)

• **ЕКГ** промените най-често са патологичен Q зъбец (псевдоинфарктен образ), ЛПХБ, нисък волтаж в периферните отвеждания и A-V блок I-ва степен.

По-рядко се регистрират ляв и десен бедрен блок, предсърдно мъждене, ритъм от постоянен електрокардиостимулатор. Специфичен, но не задължителен белег е ниският волтаж на ЕКГ при данни за АК хипертрофия от образно изследване (O'Donnell E, 2013, Dungu, J. et al. 2010).

• **Трансторакалната ехокардиография** е основен образен метод на изследване. (Mohty, D. и сътр., 2013, Gertz M.A. 2005, Quarta C.C. 2014, Bellavia D. 2007, 2008, Lindqvist P. 2006, Lindqvist P. 2016, Fadel B. 2013, Agha A.M. 2018, Phelan D.). Ехокардиографски промени включват: увеличена дебелина на 12 mm на АК и на 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда

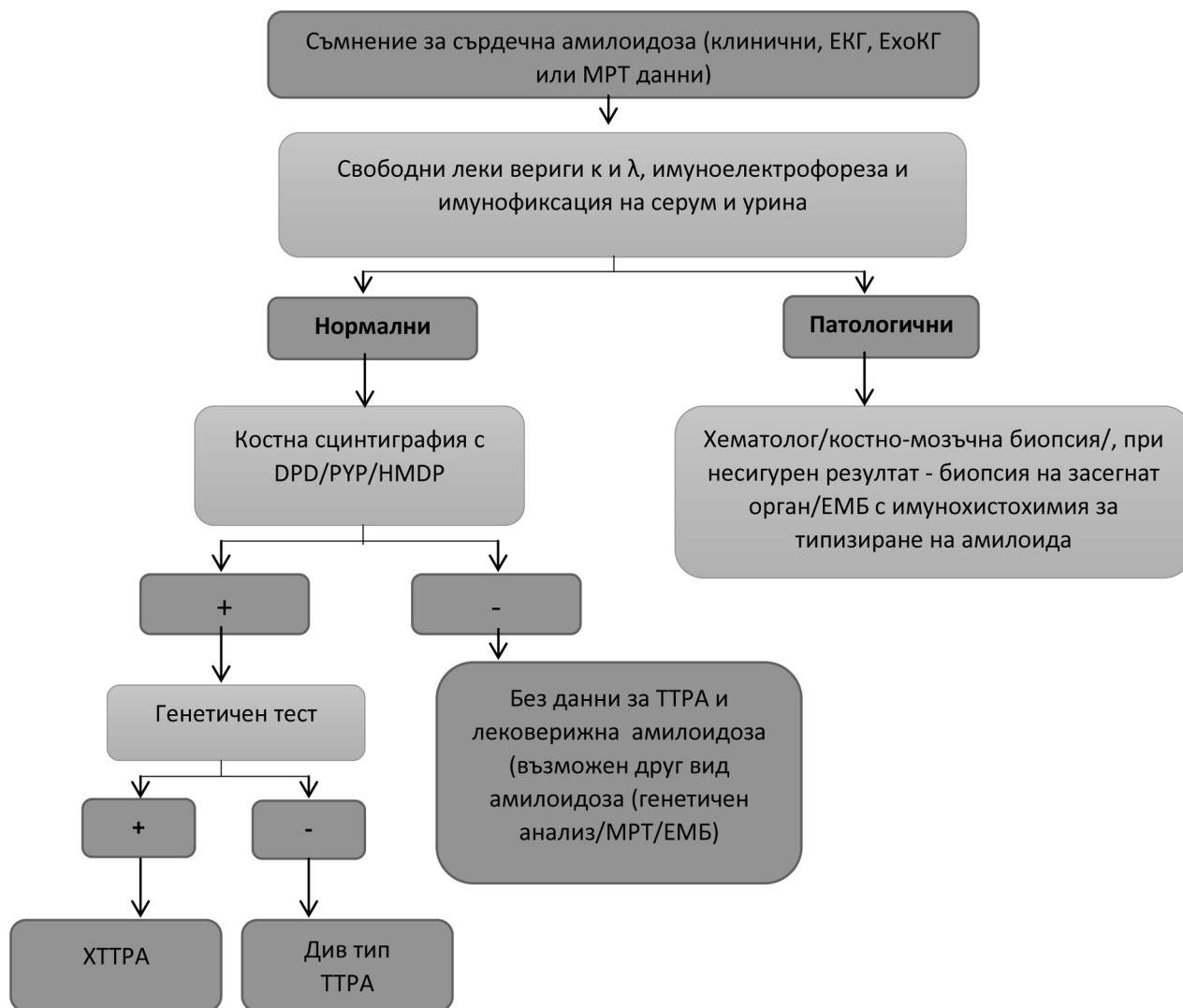
- Нормални или намалени размери на АК
- Различна по тежест диастолна дисфункция - от нарушена релаксация през псевдо нормален образ, до рестриктивен тип АК пълнене
- Запазена ($>50\%$) или в напредналите стадии намалена ФИ
- Ранно нарушаване на лонгитудинална систолна функция
- Базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн с относително запазена деформация на сърдечния връх при STE.
- Дилатация на ляво предсърдие
- Дилатация на дясно предсърдие и долна куха вена
- Задебеляване на клапните платна, обикновено с лека до умерена по степен регургитация
- Задебеляване на междупредсърдния септум
- Малък перикарден излив (при около 50% от пациентите)

• Инвазивна оценка и ендомиокардна биопсия

Клиничният фенотип на сърдечното засягане при амилоидоза най-често е сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Инвазивната оценка е показана при пациенти със суспекция за амилоидоза на сърцето при суспекция за ИБС или при индикации за биопсия на миокарда. Рутинно трябва да се оценява хемодинамиката – наляганя, минутен обем и коронарография за оценка на коронарни артерии. Ендомиокардната биопсия следва да се провежда при нужда (според представения алгоритъм табл. 4) от инвазивен кардиолог с опит от минимум 5 успешни биопсии. Може да се вземе материал както от дясното сърце – от междуклапния септум, така и от лявото сърце – свободна стена на лява камера.

• Магнитно-резонансна томография (МРТ)

Дава информация за структурата и функцията на сърцето и тъканните характеристики на миокарда. Късното контрастно усилване с gadolinium има характерен образ при сърдечна амилоидоза с 80% чувствителност и 90% специфичност (Fontana, M. et al. 2014, 2015, Maceira, A.M. et al. 2009, Vogelsberg H., 2008).



Фигура 4. Диагностичен алгоритъм при пациенти, суспектни за сърдечна амилоидоза. ЕКГ – електрокардиограма; ЕхоКГ – ехокардиография; МРТ – магнитно-резонансна томография; ЕМБ – ендомиокардна биопсия; DPD – 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HMDP – hydroxymethylene diphosphonate; PYP – pyrophosphate; ХТТРА – херeditарна транстиретинова амилоидоза; ТТРА – транстиретинова амилоидоза.

• Нуклеарна медицина

Установено е, че ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD), ^{99m}Tc -pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) и ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP) изотопи, които се използват при костна сцинтиграфия, се натрупват в миокарда на пациенти с транстиретинова сърдечна амилоидоза, както наследствена, така и „div тип“. Въведена е скала за визуална оценка на отлагането на изотопа в миокарда (0 – липсва натрупване в миокарда, нормално натрупване в костите; 1 – леко натрупване в миокарда и нормално натрупване в костите; 2 – умерено натрупване в миокарда и отслабено натрупване в костите; 3 – силно натрупване в миокарда с минимално или липсващо натрупване в костите) (Perugini, E. et al 2005). Установяването на натрупване на изотопа в миокарда от 2-3 степен има много висока степен на чувствителност и специфичност, доближаваща се до 100% за транстиретинова амилоидна кардиомиопатия. При носители на заболяването е

установено натрупване на изотопа в миокарда преди изява на ехокардиографските промени. За разграничаването на наследствената от div тип транстиретинова амилоидоза е задължителен генетичен анализ. Негативен резултат изключва транстиретинова кардиомиопатия и насочва към друга вид КМП или друг вид сърдечна амилоидоза. При малък процент от пациентите с лековерижна амилоидоза също се наблюдава натрупване на изотоп, но в значително по-малка степен – Perugini стадий 1-2, което прави задължително изключване на това бързо прогресиращо, с изключително неблагоприятна прогноза, и различно лечение заболяване. Тези данни правят този метод все по-широко използван, тъй като позволява диагностициране на транстиретинова амилоидна кардиомиопатия без ендомиокардна биопсия, както и ранна диагностика при носители на мутантния ген (Фигура 6). (Gillmore, JD et al. 2016, Glaudemans, AW et al 2009, 2014, Rapezzi, C. et al. 2011, Bokhari, S. et al. 2013, 2014).

• Сърдечни биомаркери

BNP, NT-proBNP и тропонин са сърдечни биомаркери, които се позитивират съответно при сърдечна недостатъчност и миокардна некроза. Механизмът на повишаване на BNP и NT-proBNP е повишеното налягане на ЛК пълнене, докато повишеният тропонин е резултат на клетъчна смърт. Тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засягане, имат прогностично значение и могат да се използват за стадиране на заболяването (Panagiotou Kyriakou 2018, González-López E, 2017, Krinsten 2014)

• Холтер ЕКГ

24-48-часов запис на сърдечния ритъм е необходим при съответни оплаквания или един път годишно за установяване на безсимптомно предсърдно мъждене или сигнификантни проводни нарушения.

3. Гастроентерологични изследвания

За доказване на причината за гастроинтестиналните симптоми и изключване на друго заболяване може да се извърши горна или долна ендоскопия с биопсия, компютърна томографска или магнитно-резонансна ентерография и ентероклиза. Ендоскопските и хистологични промени са леки и неспецифични. От значение за диагнозата е доказването на отложен амилоид в лигавицата на стомашно-чревния тракт чрез хистологичното изследване с поляризационна микроскопия и оцветяване с Конго червено или чрез имунохистохимично типизиране (Yoshimatsu S. и сътр., 1998; Ikeda S. и сътр., 2009). Това е особено важно за ранната диагноза в случаите на гастроинтестинални симптоми като първа, ранна изява на заболяването. Характерно за хередитарната ТТРА е наличието на малко количество амилоид в субмукозата с изразено отлагане около нервните влакна, докато при първичната и вторична амилоидоза отлагането е масивно и предимно около съдове (Yoshimatsu S. и сътр., 1998; Ikeda S. и сътр., 2009).

За окончателно поставяне на диагнозата е необходимо провеждане на генетично и/или хистопатологично изследване.

4. Генетично изследване

Има за цел изясняване на специфичната мутация в ТТР-гена. Директното секвениране на гена се прилага в случаите с атипични клинични прояви, неизвестна мутация или липса на фамилен обремененост. За търсене на известни мутации в ендемични райони или сред членове на засегнати семейства могат да се прилага PCR-RFLP, Real-time PCR и PCR-SSCP.

5. Хистопатологично изследване

Целта е установяване на амилоидни депозити в различни тъкани, като слюнчени жлези, подкожна мастна тъкан, лигавица от гастроинтестиналния тракт, периферен нерв или други засегнати органи (сърце, бъбреци). Най-висока диагностична стойност има биопсия на засегнат орган. При ангажиране на сърцето ограничаващ фактор е инвазивният характер на ендомокардната биопсия. Най-често се взимат биопсии от абдоминална подкожна мастна тъкан или слюнчена жлеза, следвани от

биопсии на п. suralis и ректална лигавица. Биопсираната тъкан се оцветява с Конго червено и се изследва на поляризационен микроскоп, за да могат да се визуализират извънклетъчните амилоидни отлагания, които имат ярко зелен цвят. След установяването на диагноза амилоидоза при оцветяването с Конго червено, специфичният вид амилоид трябва да се определи чрез имунохистохимично изследване с 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. Около 5% от пациентите над 65 г. имат моноклонална гамопатия с неясно значение (MGUS) и в тези случаи ендомокардната биопсия с типизиране на вида амилоид е задължителна. С имунохистохимично изследване може да се установи наличие на транстиретин, без да може да се отгиференцира мутантен от див тип. Поради тази причина изследването на ДНК е задължително. Като най-надежден метод се смята мас спектрометрията (mass spectrometry), но той не е широко разпространен (Benson, M. и сътр., 2009).

Хистопатологично изследване следва да се провежда при носители на мутация в ТТР гена, които са диагностицирани предсимптоматично, но при проследяването им в динамика проявяват субективни симптоми на засягане на периферната нервна система и при които засягането на ПНС, оценено от останалите неврологични инструментални изследвания като ЕНГ, симпатиков кожен отговор, количествен тест за оценка на чувствителността (QST), лазерни евокирани потенциали, количествен судомоторен аксонен тест, судомоторен тест Sudoscan, не е убедително.

За оценка кога един асимптоматичен носител на мутация в ТТР гена се превръща в симптоматичен е необходимо той да има симптоми, които могат да се свържат със заболяването (полиневропатия, автономна дисфункция, консумативен синдром, аритмия, ритъмни и проводни нарушения), както и отклонения от 2 или повече от обективните инструментални изследвания и/или амилоидни депозити в тъканната биопсия (фигура 8). Негативната биопсия не е изключващ критерий при наличие на клинични прояви и абнормни електрофизиологични и автономни тестове.

Ранна диагноза и проследяване на носители

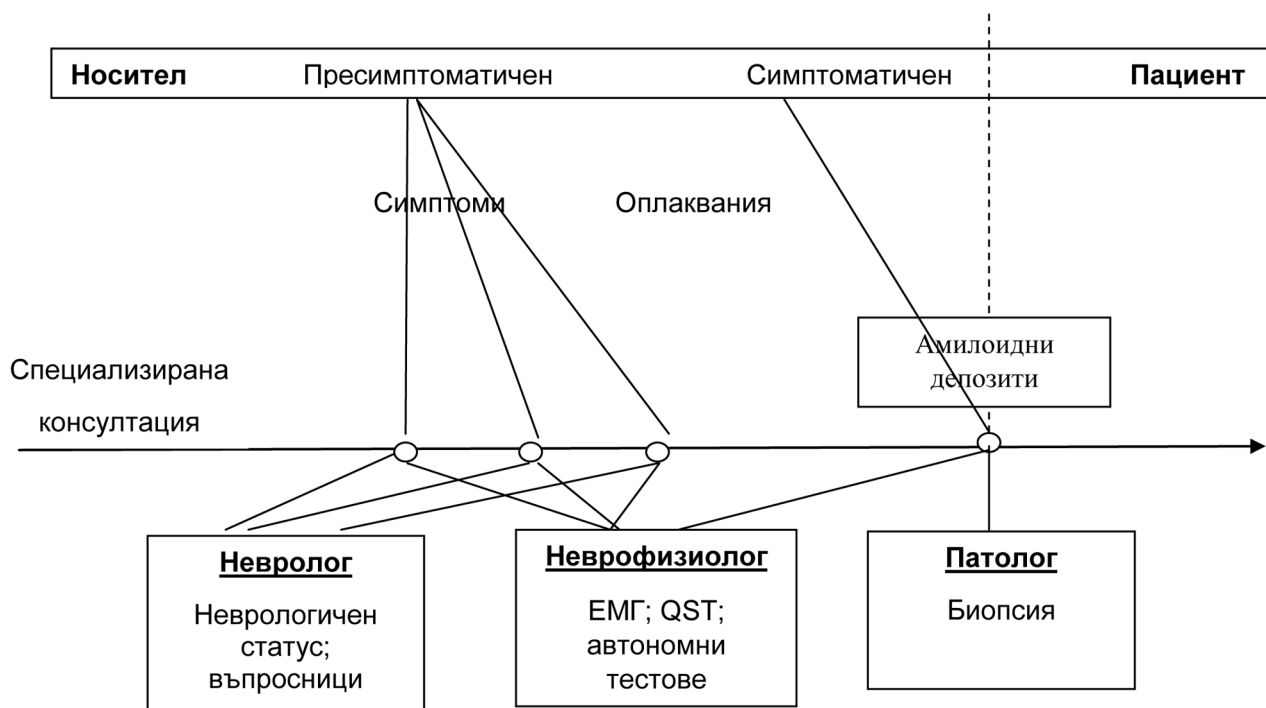
Симптоми от страна на сърцето се наблюдават след различно дълъг безсимптоматичен период, през който настъпва значителна инфилтрация на сърцето с амилоид. Съмнение за амилоидна кардиомиопатия възниква обикновено при ехокардиографско изследване по повод на неспецифични оплаквания или при възникнало съмнение за заболяването при налични симптоми от периферната или автономната нервна система. Установяването на носителите на мутация в транстиретиновия ген в засегнатите семейства чрез генетичен скрининг и тяхното проследяване дава възможност за откриване на най-ранните белези на болестта. Началната възраст и периодичността на проследяване на носителите за сърдечно засягане се извършва съобразно общоприето ръководство. Препоръчителни са следните кардиологични изследвания: ЕКГ, Ехокардиография, NT-proBNP, МРТ по преценка (не-

Таблица 4. Необходими изследвания при диагностициране и проследяване на симптоматични пациенти и носители на генетична мутация свързана с АТТР.

		ЕКГ	ЕхоКГ	MPT	Костна сцинтиграфия	NT proBNP	Тропонин	Холтер ЕКГ	Кръв/ урина
Пациенти	Диагноза	+	+	+/-	+/-	+	+	+	+
	проследяване	+	+	-	-	+	+	+	+
Носители	Диагноза	+	+	+/-	+/-	+	-	-	-
	проследяване	+	+	+/-	+	+	-	+/-	-

+ препоръчва се; - не се препоръчва; +/- по преценка при някои пациенти

ЕКГ – електрокардиограма, ЕхоКГ – ехокардиография, МРТ – магнитно-резонансна томография; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide



Фигура 5. Основни елементи на диагностичния процес за преценка кога асимптомният носител се превръща в пациент, при който следва да се започне лечение.

задоволителен ехографски образ), костна сцинтиграфия при първото изследване, ако възрастта на пациента предполага възможно развитие на заболяването и при съмнителни или неубедителни данни от ехокардиография или МРТ при проследяване (Conseição I. и сътр., 2019).

6. Диагностични методи за проследяване на болните с херeditарна ТТРА и оценка на ефекта от терапията

Преди започване на терапията се извършва базисна оценка на болния. Впоследствие на всеки 6 месеца се проследява състоянието на болния и ефекта от лечението чрез следните изследвания:

• Неврологични:

- о Неврологичен статус
- о Функционални оценки (походка; PND; стагий на херeditарната ТТРА; NIS)
- о Количествен тест за оценка на сетивността (QST)
- о Автономни прояви (уринарни смущения, еректилни дисфункция, ортостатична хипотония)
- о Симпатиков кожен отговор

- о Сугомоторен тест Sudoscan
- о Електроневрография

• Кардиологични

- о ЕКГ
- о Ехокардиография
- о Сърдечни биомаркери

• mBMI (modified body mass index)

• Консултация с гастроентеролог

• Невроофталмологична оценка

• Оценка на бъбречна функция и микроалбуминурия

IX. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

1. Перифернонервното засягане на ТТРА следва да се отдиференцира от това при (Ando Y. и сътр., 2013):

- Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия
- Идиопатична аксонна невропатия
- Диабетна полиневропатия
- Токсични полиневропатии (най-често с етилична генеза)
- Негоиумъчни полиневропатии (при предшестваща

Таблица 5. Основни разлики между ТТРА, диабетната сензомоторна полиневропатия и АЛ амилоидозата.

	Диабетна полиневропатия	АЛ амилоидоза	ТТРА
Клинични прояви	Полиневропатия със засягане на малките нервни влакна, ангажираща впоследствие големите влакна, сетивна загуба, невропатна болка, сухожилна арефлексия	Симетрична предимна сетивна ПНП (болка и температура) Синдром на карпалния канал- 25% Късно моторно засягане	Полиневропатия със засягане на малките нервни влакна, ангажираща впоследствие големите влакна Прогресираща дистална към проксимална слабост Синдром на карпалния канал Сухожилна арефлексия
Системни прояви	Нефропатия, ретинопатия	Макроглия Ригрига Нефротимен синдром Множествен миелом, парапротеинемия	Кардиомиопатия Ритъмни и проводни нарушения Нефропатия Очно засягане
Автономни прояви	+/-	+/-	++
Прекурсорен протеин	-	АЛ амилоид	ТТРА амилоид
Прогресия	Бавна прогресия за 5-20 г.	Бърза прогресия	Прогресираща за 1-10 г.
Фамилна обремененост	-	-	+/-
Ликворен протеин	Нормален	Нормален	Нормален/повишен
Засягане на краниални нерви	+/-	-	-
ЕНГ	Аксонна сензомоторна	Аксонна сензомоторна	Аксонна сензомоторна

гуария)

- Дефицит на витамин В₁₂
- Болест на Charcot-Marie-Tooth
- Наследствени сетивни и автономни полиневропатии
- Болест на Fabry
- Други форми на наследствени амилоидоза (gelsolin, apolipoprotein A1)
- АЛ амилоидоза- при моноклонални гамопатии

На таблица 5 са представени основните разлики между ТТРА, диабетната сензомоторна полиневропатия и АЛ амилоидозата.

2. Сърдечно засягане

- Хипертрофична кардиомиопатия
- Други рестриктивни кардиомиопатии
- Сърдечна недостатъчност със запазена ФИ

3. Гастроентерологичните прояви следва да се отиференцират от тези при:

- Хроничен улцерозен колит
- Болест на Crohn
- Хроничен гастродуоденит
- Болест на Whipple
- Глуменова ентеропатия, лимфом и други органични заболявания на тънкото черво
- Рак на дебелото черво, други органични заболявания на дебелото черво
- Синдром на раздразненото черво
- Други форми на гастроинтестинална амилоидоза.

Х. ПАТОГЕНЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

1. Ортотопична чернодробна трансплантация (ОЧТ)

Поради факта, че ТТРА се произвежда преобладаващо в

черния гроб, през 1990 г. е въведена ортотопичната чернодробна трансплантация като рационална терапия за хередитарната ТТРА амилоидоза чрез превенция на продукцията на мутантен транстиретин. До 2011 г. това е и единствената възможност за лечение на ТТРА амилоидоза. Чернодробната трансплантация се оказва най-ефективна при пациенти с мутацията Val30Met, с ранно начало на полиневропатията и без сърдечно засягане.

Дългосрочното проследяване на трансплантираните пациенти показва регресия на амилоидните отлагания и петгодишна преживяемост при 77% от пациентите. В същото време са налице данни, че прогресията на невропатията и/или кардиомиопатията може да продължи при някои пациенти след ОЧТ, дължащо се на отлагане на div тип транстиретин. В мултинационално проучване, в което участват 362 пациенти с хередитарна ТТРА амилоидоза, около 33 % от пациентите прогресират в рамките на 3-5 години (PND score се влошава) след ОЧТ. ОЧТ не променя ТТРА продукцията в очите и мозъка, поради което централно нервните и очните прояви не се повлияват. Като всяка трансплантация, ОЧТ има ограничено приложение поради недостатъчна органна наличност и рискове, свързани с тромбоза на чернодробната артерия, медикаментозна токсичност и малигнен заболявания, свързани с продължителната имуносупресия.

Поради факта, че повечето от откритите мутации в българската популация са със смесен клиничен фенотип (неврологичен и кардиологичен), чернодробната трансплантация не се разглежда като ефективен терапевтичен метод за българските пациенти. Единствената мутация Val30Met, която води до преобладаващо неврологичен фенотип на ТТРА амилоидоза, е с късно начало при нашите пациенти, поради което и те не са подходящи за ОЧТ.

• Tafamidis (Vyndaqel) - стабилизатор на ТТР тетрамер

Алтернативна терапевтична стратегия за лечение на хередитарна ТТР амилоидоза е да се повиши стабилността на циркулиращите ТТР тетрамери и по този начин да се предотврати тяхното разпадане до мономери с последващо образуване на амилоидни фибрили.

През месец ноември 2011 г. Европейската агенция по лекарствата даде одобрение за първия лекарствен продукт, предназначен за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане - tafamidis (Vyndaqel).

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 упадък на неврологичните функции, свързани с хередитарната ТТРА. Лекарственият продукт се свързва не-кооперативно с двете тироксин-свързващи места на тетрамерната форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери.

Клиничната програма с tafamidis (Vyndaqel) включва 13 контролирани и неконтролирани проучвания, както и две неинтервенционни наблюдателни проучвания. 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).

Резултатите от проучването ATTR-ACT (фаза 3, международно, мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване) при 441 пациенти със сърдечна недостатъчност в резултат на хередитарна или див тип транстиретинова кардиомиопатия, лечението с tafamidis намалява общата смъртност и честота на сърдечно-съдови хоспитализации в сравнение с плацебо, както и снижаването на функционалния капацитет и качество на живот (Maurer MS, 2018).

Лекарството се приема перорално, веднъж дневно. Лечението с tafamidis (Vyndaqel) поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус. Терапията е с добър профил на безопасност. Дългосрочното приложение на tafamidis (Vyndaqel) над 6 години се понася добре (Bartoso F., 2017). При лечението с продукта не са наблюдавани животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции или смърт.

В България лечението с tafamidis (Vyndaqel) се реимбурсира от 2013 г., когато започна лечението на първите 10 болни с хередитарна ТТРА в първи стадий на периферната невропатия.

През периода 2013-2019 г. 98 пациенти в първи стадий на периферната невропатия са започнали лечение с tafamidis (Vyndaqel), като 30/98 са спрели лечението: 18 са починали, а 9 са показали прогресия на полиневропатията и 3 са отказали лечението. Всички починали пациенти са имали напреднала рестриктивна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Някои от тях са починали внезапно от сърдечни усложнения, а други – от мозъчен инсулт.

30% от пациентите не показват прогресия и продължават да са в първи стадий на полиневропатията след 60 месечно лечение; 62% продължават да са в първи стадий на полиневропатията след 48 месечно лечение. По-устойчив ефект на лечението с tafamidis (Vyndaqel) се установява при пациентите с мутацията Val30Met, докато при пациентите с Glu89Gln, независимо от забавяне прогресията ход на заболяването, се установява по-често прогресия, налагаща спиране на лечението. Най-слаб е ефектът на лечение и най-бърза е прогресията при мутацията Glu47Gln.

Ранното започване на лечение е от критична важност за резултатите и ефекта от лечението. Повечето пациенти, при които е установена е прогресия на заболяването, са диагностицирани след повече от 4 години след началото на заболяването.

• Patisiran

Patisiran е малка интерферираща РНК, която свързва кодиращи зони на ТТР матричната РНК, като специфично супресира чернодробната синтеза на транстиретин. Проведеното клинично проучване в 44 центъра в 19 страни с 225 пациенти /148 на интравенозно лечение с patisiran (0,3 mg/kg телесно тегло) и 77 на плацебо/ за 18 месеца показва, че patisiran подобрява множество клинични прояви на хередитарната транстиретинова амилоидоза (D. Adams и сътр., 2018). След 18 месечно лечение 56% от пациентите на patisiran показват подобрение в mNIS+7 скалата в сравнение с 4% от пациентите, които са на плацебо. Patisiran също показва ефект върху скоростта на походката и модифицирания BMI. Анализът на клиничното проучване APOLLO показва, че patisiran намалява дебелината на стената на лявата камера, глобалния лонгитудинален стрейн, сърдечния биомаркер NT-ProBNP и нежеланите сърдечно-съдови събития. Тези резултати предполагат, че patisiran може да спре прогресията на сърдечните прояви и дори да ги подобри (Adams D. и сътр., 2018; Solomon S. и сътр., 2018; Kristen A. и сътр., 2019).

В групата на пациентите, които са на лечение с patisiran, се установява 81% понижение на серумното ниво на транстиретин, независимо от възрастта, пола и генотипа.

Клиничното проучване показва, че понижаването на транстиретиновите нива може да бъде ефективен терапевтичен подход. Установява се, че Patisiran значително подобрява сензомоторните и автономните признаци на полиневропатията при пациенти с хередитарна транстиретинова амилоидоза. Допълнително, лечението с patisiran значително подобрява качеството на живот, ходенето, хранителния статус и ежедневните дейности. При 8% от групата с patisiran се установява преминаване от асистирано към неасистирано ходене.

При плацебо групата заболяването има бърз, прогресиращ ход, влошаване на симптомите и понижена функционална активност.

По отношение на безопасността на медикамента се установяват леки до умерени странични реакции при 20% от пациентите, които получават patisiran, като честотата им намалява с времето, и при 10% от пациентите, които са на плацебо. Най-честите странични реакции са

периферни отоци, диария, гагене и свързани с инфузиите. Смъртността е сходна в двете групи.

Лечението с ratisiran е одобрено от ЕМА и FDA през август, 2018 г. и е показано за лечение на първи и втори стадий на периферната невропатия.

Използвам директни сравнителни клинични проучвания за ефекта от лечение с ratisiran и tafamidis до момента. Наскоро е проведено и публикувано индиректно сравнение на ефикасността на лечението на ratisiran и tafamidis, като е приложен стандартния метод по двойки на Vacher за крайни точки, използвани в клиничните проучвания APOLLO и tafamidis Fx-005: промяна от базисното ниво в Neuropathy Impairment Score-lower limbs (NIS-LL), въпросника Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy (QoL-DN), NIS-LL отговора и mBVI спрямо плацебо. Анализът на данните за пациентите, които са в първи стадий на ФАП, лекувани с ratisiran, предполага по-добър терапевтичен ефект спрямо лекуваните пациенти с tafamidis за всички крайни точки със значително подобрение в средната промяна в NIS-LL и QoL-DN на 18 месец (Plante-Bordeneuve V. и съпр., 2019).

• Inotersen - лечение, основано на понижаване на транстиретино

Inotersen е антисенс нуклеотидна терапия, която супресира експресията на дивия тип транстиретин и мултимерните форми на транстиретин. Лечението е одобрено от Европейската медицинска агенция и FDA за лечение на първи и втори стадий на полиневропатията. Това одобрение се основава на резултатите от клиничното проучване NEURO-TTR при пациенти с хередитарна ТТР амилоидоза. Пациентите, лекувани с inotersen показват значително подобрение в сравнение с пациентите, които са били на плацебо, оценено чрез mNIS+7 и Norfolk QoL-DN. Не е наблюдавано подобрение по отношение на сърдечните параметри в субпопулацията от пациенти със сърдечно засягане. По отношение на безопасността, inotersen е асоцииран с повишен риск от тромбоза и гломерулонефрити, изискващ повишено мониториране за ранно установяване на тези странични ефекти (Kristen A. и съпр., 2019).

• Diflunizal

Diflunizal (Dolobid) е генерично, нестероидно, антивъзпалително средство, което се използва като тетрамерен стабилизатор. Въпреки че не е одобрено за приложение при хередитарната ТТР, се използва в някои страни. Подобно на tafamidis, diflunizal е показано в клинично проучване за 24 месеца, че забавя прогресията на невропатията (измерена чрез NIS+7) спрямо плацебо. Само 48% от включените в проучването пациенти го завършват и прекъсването в най-голяма степен се дължи на прогресия на заболяването със средна промяна в NIS+7 +8,2 за две години. Лечението с diflunizal на пациенти със сърдечно засягане не редуцират значимо дебелината на стената на лявата камера или лонгитудиналния стрейн на лявата камера спрямо плацебо. Като странични ефекти са описани случаи на нарушена бъбречна функция, тромбоза. Лечението е противопоказано при сърдечна и бъбречна недостатъчност. И тъй като сърдечното засягане е

често при хередитарната ТТР, приложението на diflunizal е ограничено (Kristen A. и съпр., 2019).

XI. СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Симптоматично лечение при неврологично засягане

Симптоматичното лечение при неврологичното засягане цели повлияване на невропатната болка, която е на лице при някои от болните, както и на парестезиите, които са по-чести. Използвам се антиконвулсанти като gabapentin (8 доза от 1200 mg до 2 400 mg) и pregabalin (8 доза от 150 mg до 300 mg), или антидепресанти като duloxetine (8 доза от 30 mg до 90 mg). Дневната доза варира в зависимост от изразеността на симптомите и индивидуалната поносимост. Медикаментите трябва бавно да се титрират и да се прилагат изключително внимателно, поради артериалната хипотония, рисковете от колапси и наличната диария.

Симптоматичното лечение на невропатните прояви цели по-добро качество на живот на болните.

2. Симптоматично лечение при сърдечно засягане

На този етап лечението на транстиретиновата амилоидна кардиомиопатия е симптоматично.

Диуретиците са основни медикаменти при лечение на сърдечна недостатъчност, но те трябва да се използват внимателно при пациентите със сърдечна амилоидоза, поради често съпътстващата тежка хипотония в резултат на ниския сърдечен дебит в комбинация с дисфункция на автономната нервна система и хиповолемия. Най-ефективна е комбинацията от бримков диуретик с алдостеронов антагонист. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) не се понасят добре от пациентите поради склонността им към хипотония. Бета-блокери също не са показани при пациенти със сърдечна амилоидоза, тъй като забавянето на сърдечната честота води до намаляване на минутния обем. При пациентите с рестриктивна кардиомиопатия, тахикардията е компенсаторен механизъм на намаления сърдечен дебит в резултат на затрудненото пълнене на лявата камера. Изключение прави високочестотното предсърдно мъждене, при което бета-блокери могат да се използват внимателно за контрол на сърдечната честота. Дори при наличие на систолна дисфункция, няма данни че бета-блокери, ACE инхибитори и АРБ подобряват прогнозата при сърдечна амилоидоза; обратно могат да доведат до хиподинамично състояние. Калциевите антагонисти са противопоказани, тъй като се свързват с амилоидните фибрили и може да настъпи екстремна хипотония. Digoxin обикновено се избягва при сърдечна амилоидоза поради повишен риск от интоксикация, но в някои случаи на недобре контролирано предсърдно мъждене, може да се използва внимателно. Amiodarone е средство на избор за поддържане на синусов ритъм при пристъпно предсърдно мъждене, като не трябва да се забравят страничните му ефекти върху белия гроб, щитовидната жлеза и др. При данни за предсърдно мъждене, пациентите са показани за антикоагулантно лечение с

цел профилактика на емболичен мозъчен инсульт. Засягането на проводната система често налага имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. На този етап повечето автори смятат, че имплантирането на кардиовертер-дефибрилатор ICD не подобрява преживяемостта и не предотвратява внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация. Ортостатичната хипотония, свързана със засягане на автономната нервна система, е трудна за овладяване. От полза може да бъде приложение на midodrine, както и външна компресия. Fludrocortisone също може да бъде използван, но само при липса на сърдечна недостатъчност, тъй като води до задръжка на течности. (González-López E 2017, Kristen, A.V. et al 2008, Joseph P. Donnelly 2017, Maurer, MS et al. 2017, Rubinow, A., 1981, Bouhour, JB 1986, Lin, G. et al. 2013, Kojima, T et al 2012)

3. Диета и симптоматично лечение при прояви от ГИТ

При всички симптоми от храносмилателната система се препоръчва бавно и спокойно хранене на добре сдъвкана храна, приета в 3 основни хранения и 2 или повече междинни хранения. Желателно е да се избягват пикантни храни и подправки, пържени и много груби или твърди храни (напр. гюля), и да се избягват храните, които предизвикват оплаквания.

При симптоми от горния ГИТ се препоръчва чест прием на малки порции храна под формата на супи и пюре. Трябва да се избягват мазни храни и мазни меса, както и алкохол, газирани напитки, кафе и чай. Препоръчват се леки и бързо усвояеми храни, като ориз, слаби бульони, мляко и млечни продукти (при липса на непоносимост към лактоза), особено нискомаслено кисело мляко, риба и зърнени храни (пълнозърнест хляб). Приемът на вода и други течности трябва да е чест и на малки глътки. Трябва да се оцени какви напитки понася пациентът по-добре - топли или студени, и увеличи приема им. При гагене и повръщане помага приема на препечен хляб и печени картофи, както и чай от джинджирил или лайка.

При диария допълнително се препоръчва избягването на млечни продукти и храни богати на мазнини и фибри; много сладките храни. Може да се консумират банани, солени храни и напитки, като варен ориз, варени картофи, препечен хляб, моркови, печено пиле (без кожата), оризова вода със сол, пилешка супа със сол, оцет.

При запек се препоръчва повишен прием на течности и фибри за осигуряване на необходимия обем изпражнения - 8-10 чаши вода; разнообразно хранене с повишен прием на храни и сокове, богати на фибри - пресни зеленчуци и плодове, сини сливи, спанак, зърнените храни с трици, които могат да се приемат според прага на поносимост, поради развиващия се метеоризъм, подуване на корема или болка. Ограничават се мазните и бедни на фибри храни като сирена, меса и сладкиши, както и приема на лекарствени средства, предизвикващи запек.

Лечението на гастроинтестиналните симптоми при хередитарната ТТРА е симптоматично и често незадоволително. То е насочено срещу водещите оплаквания и цели контрол на симптомите и подобряване на качеството на живот.

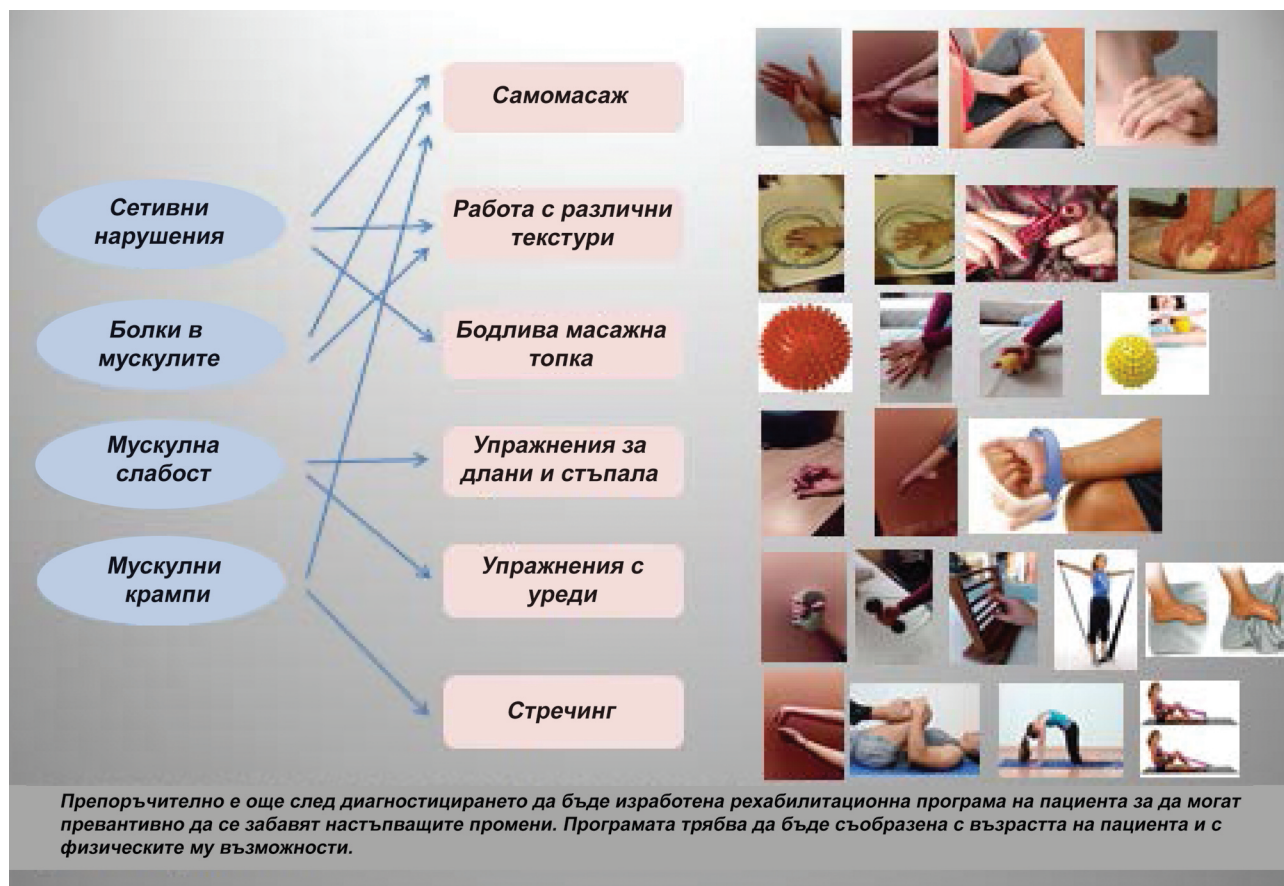
При оплаквания от горния гастроинтестинален

тракт се назначават лекарствени средства, които ускоряват /засилват/ двигателната активност (прокинетици), лекарства против повръщане (антиеметици), напр. натриев цитрат, допаминови (D_2) антагонисти - metoclopramide, domperidone, itopridhydrochloride (3-4 пъти дневно в стандартни дози). Те имат слаб ефект върху стомашното изпразване, но често дават добър симптоматичен резултат. Мотилиновите агонисти (напр. erythromycin) имат добър ефект върху стомашното изпразване, но по-малък ефект върху симптомите. Трябва да се има предвид, че част от тях удължават Q-T интервала. Използват се намаляващи или свързващи стомашната киселина лекарствени средства - антисекреторни (инхибитори на протонната помпа - omeprazole, pantoprazole, esomeprazole - 20-40 mg/гн. или lansoprazole 30 mg/гн.); H_2 -блокери като ranitidine 300 mg/гн. или famotidine 20-40 mg/гн., алгинасти и антацидни (3-4 пъти дневно в стандартни дози).

Могат да се използват всички лекарствени средства за корекция на диария - на първо място loperamide, но той в много случаи е неефективен. Понякога е възможно приложението и на codeine. В междукте случаи може да се проведе лечение и със somatostatin. В по-леките случаи може да се приложи и hydrasec, tanakan в стандартни дози, simethicone и dimethicone за газовете, абсорбенти: медицински въглен, съдържащи глини (хума, каолин), антисекреторни агенти - buscolizine, papaverine, duspataline, опиоидни средства в стандартни дози, бисмутови препарати - бисмут субсалицилат - до 8 пъти по 30 ml или колоидален бисмут 4 пъти дневно по 120 mg. Както за профилактика, така и за лечение на диарията се препоръчва приема на пробиотици, например enterol 2 по 2 табл. При умерени и тежки случаи се провежда емпирична антибактериална терапия с ciprofloxacin или norfloxacin, metronidazole или tinidazole, както и с нерезорбируеми лекарствени средства като rifaximin - в стандартни дози, заедно с течности и соли.

При запек може да се приемат различни лаксативни средства - увеличаващи обема на изпражненията (фибри, psyllium), омекчаващи изпражненията (сърфактанти - натриев или калциев докулат, phosphosoda enema), стимулиращи перисталтиката (контактни - сена, бизакодил, зехтин, сушени сливи, роза; Ispaghula, husk, cascara), осмотични лаксативи (лактоза, манитол, глицерин, Polyethylene glycol), пробиотици и други или клизми/енери с готови разтвори. Най-подходящ е постоянният прием на лактулоза в обичайна доза от 15-30 ml до 60 ml еднократно дневно сутрин, psyllium и полиетилен гликол. Осмотично активните вещества, напр. полиетилен гликол, който при мета-анализ има по-добър ефект и по-малко странични ефекти спрямо лактулоза. Използва се и натриев пикосулфат. С изключение на лактулозата, лаксативните средства трябва да се използват внимателно поради опасност от привикване, повишена загуба на течности и електролити или нарушено всмукване на хранителните вещества.

Корекцията 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), особено витамин Д и калций, водно-разтворими витамини от групата В, особено B_{12} ,



електролити, магнезий, висококалорични, богати на белтъци, ентерални храни, вливане на хуманалбумин при тежка хипоалбуминемия. Ентералното хранене, вкл. през назогастрална сонда и гастростомия, е за предпочитане пред парентералното хранене.

Поради повишения риск от остеопороза и костни фрактури, най-често в резултат на малабсорбция, освен vit. D и калций, се препоръчва и интравенозно приложение на бифосфонати веднъж годишно. Оралното лечение с бифосфонати трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от увреждане на лигавицата на хранопровода в резултат на мотилитетни нарушения.

При тънкочревен бактериален свръхрастеж се прилага антибиотици: кратки курсове с doxycycline или metronidazole, пробиотици. При по-дълго приложение се предпочитат нерезорбируеми антибактериални средства (Rifaximin).

Малабсорбцията на жлъчни киселини налага лечение със секвестранти на жлъчните киселини (напр. cholestyramine), с или без намален хранителен внос на липиди.

Пациентите с херeditарната TTRA може да имат и надбъбречна недостатъчност, която води до загуба, повръщане, слабост и ортостатична хипотония. Обикновено се наблюдава добър отговор от заместителната терапия с hydrocortisone.

XII. РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДОЗА

Една от най-важните препоръки за подобряване на общото физическо състояние е редовното и равномерно ходене. Препоръчва се бавно и равномерно ходене на някое спокойно и тихо място с чист въздух (в парк или сред природата) за 5-10 минути, 3-5 пъти седмично. Времето за разходка следва да се увеличава с по 1-2 минути на седмица.

Основните дейности по рехабилитацията, които болните могат да извършват и сами въпреки са:

- Самомасаж
- Различни материали - работата подобрява сетивността и не изисква много енергия
- Бодлива масажна топка
- Упражнения за длани и стъпала-подобрява трофиката и засилва чувствителността
- Упражнения с уреди - значително повлияват силата, увеличават броя на използваните мускулни влакна
- Стречинг – позволява по-пълно използване на мускулното влакно и подобрява възстановяването.

ХІІІ. СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОСИТЕЛСТВО НА МУТАЦИИ В ТТР ГЕНА СРЕД РИСКОВИТЕ ФАМИЛИИ С ОГЛЕД УСТАНОВЯВАНЕ НА НОСИТЕЛИТЕ, ДИНАМИЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ И РАННО ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА СИМПТОМНИТЕ НОСИТЕЛИ

Целева група на скрининговата програма са преките родственици на диагностицираните болни от 100 засегнати семейства: братя, сестри, деца и братовчеди, за които съществува риск да развият заболяването. По време на скрининговата програма се осигурява генетично консултиране на членовете на фамилията, както и подробна информация за заболяването на всички членове на фамилията, 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.

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.

През периода 2014-2019 са изследвани 660 изследвани лица, като са диагностицирани 175 болни с херeditарна ТТРА от 100 засегнати фамилии, от които 100 са живи болни и 75 са починали. Идентифицирани са и 111 асимптомни носители.

ХІV. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА АСИМПТОМНИТЕ НОСИТЕЛИ

Тестовите и изследванията, които се използват за проследяване на носителите на ТТР мутации, трябва да се определят в зависимост от очакваните фенотипни прояви при специфичната мутация. Различните мутации имат различни клинични манифестации, така че е важно да се използват най-подходящите изследвания за носителите.

Проследяването следва да започне 10 години преди прогнозираната възраст за начало на заболяването. Честотата на проследяването трябва да бъде по-голяма при тези мутации, които са асоциирани с бърз прогресиращ ход. Носителите трябва да се образуват да познават ранните клинични признаци, асоциирани със специфичните мутации. Проследяването на асимптомните носители се осъществява от мултидисциплинарен екип (невролог, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог) в Експертен център за заболяването.

1. Идентифициране на симптоми и тяхната връзка с диагнозата херeditарната ТТР амилоидоза (Conceicao I. и сътр., 2019)

Невропатни симптоми	Невропатни признаци
<i>Позитивни сензорни симптоми</i>	<i>Увреждане на малките влакна</i>
Спонтанна болка	Загуба на усета за болка
Изгаряща болка	Загуба на температурен усет
Остра болка	Алодиния
Пароксизмална болка	Хипералгезия
Провокирана болка	
Алодиния	<i>Увреждане на големите влакна</i>
Парестезии	Загуба на усета за допир, ставномускулния и вибрационния усет
Синдром на неспокойните крака	липсващи сухожилни рефлекс
<i>Негативни сензорни симптоми</i>	мускулна слабост
Сензорни дефицити	двустранен карпал тунел синдром
Автономни симптоми	Очни симптоми и признаци
Сексуална дисфункция	Помътняване на стъкловидното тяло с постепенно намаляване на зрението
Нарушена функция на пикочния мехур	Глаукома
Констипация, алтернираща с диария	
Ортостатична хипотония	
Замаяност и синкопи	
Необяснима загуба на тегло	
Ранно засищане	
Сърдечни симптоми	Сърдечни признаци
Диспнея при натоварване и в покой	Признаци на деснокамерна недостатъчност – отоци на краката, повишено централно венозно налягане
Ортонейя	Признаци на левокамерна недостатъчност: диспнея, ортонейя, белодробен едем
Белодробен едем	Предсърдно мъждене, синоатриален блок, атриовентрикуларен блок
Синкопи	Повишена дебелина на лявата и ясна камера
Палпитации	Намаляване на глобалния стрейн със запазена деформация на сърдечния връх
	Сърдечна фиксация, наблюдавана на костната сцинтиграфия
Възможно свързани симптоми	Дефинитивно свързани симптоми
Парестезии	Спонтанна и предизвикана болка
Синдром на неспокойните крака	Сензорни дефицити
Ранно засищане	Констипация, алтернираща с диария
Замаяност	Ортостатична хипотония
Палпитации	Необяснима загуба на тегло
Епизодична диария	Диспнея при натоварване и в покой
Отоци на краката	Ортонейя и синкопи

Клиничното проследяване включва неврологично изследване, вкл. и скалата Neuropathy Impairment Score (NIS), електроневрография, симпатиков кожен отговор и количествено сензорно тестване. Тестовите за оценка на автономните функции включват постурално мониториране на кръвното налягане, судомоторен тест и вариативност на сърдечната честота.

Релевантните сърдечни изследвания включват електрокардиография за оценка ритъм, ехокардиография, биомаркери за сърдечната функция, магнитнорезонансна томография на сърце и костна сцинтиграфия.

Идентифицирането на амилоидни отлагания в биопсии също спомага за диагнозата симптоматична ТТРА.

Тъканна биопсия може да се получи от слюнчени жлези, абдоминална мастна тъкан или клинично засегнати органи.

2. Минимални критерии за установяване на начало на заболяването

Диагнозата симптомна херeditарна ТТРА трябва да се приеме при наличието на поне един обективен симптом или признак, дефинитивно свързан с началото на симптомната ТТРА или поне на един вероятно свързан симптом плюс един абнормен резултат от потвърждаващи изследвания, или два абнормни резултата от потвърждаващи изследвания в отсъствие на клинични симптоми (Conseicao I. и сътр., 2019).

Минималните критерии за установяване на симптомно заболяване могат да се използват при проследяване на носители от известни засегнати фамилии и осигуряват възможно най-ранна диагностика и ранно започване на лечение. Веднъж след като мутацията, отговорна за заболяването, се идентифицира чрез генетично изследване, може да се прогнозира и възрастта на началото на заболяването, като се вземе предвид типа на мутацията, типичната възраст на началото на клиничния фенотип и възрастта на началото при засегнатите членове на фамилията (Conseicao I. и сътр., 2019)

Проследяването на болните и асимптомните носители е осигурено в Експертния център за диагностика, лечение, рехабилитация и профилактика на херeditарна ТТРА в УМБАЛ „Александровска“.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. NEUROPATHY IMPAIRMENT SCORE (NIS)

1. Оценка на мускулната слабост

0 = норма

1 = 25% слабост

2 = 50% слабост

3 = 75% слабост

3.25 - движение срещу гравитация

3.50 - движение при премахната гравитация

3.75 - единична мускулна контракция

4.0 - парализа

[illegible]

2. Оценка на сухожилните рефлексите

0= нормални; 1= отслабени; 2= липсващи

	Дясно			Ляво		
бицепсов	0	1	2	0	1	2
трицепсов						
стилорадиален						
коленен						
Ахилов						

3. Оценка на сетивността

0= нормална; 1= хипестезия; 2= анестезия

	Дясно			Ляво		
Палец на ръката	0	1	2	0	1	2
Допир						
Болка						
Вибрационен усет						
Ставно-мускулен усет						
Палец на крака						
Допир						
Болка						
Вибрационен усет						
Ставно-мускулен усет						

