ISSN 1311-8641 (Print), ISSN 2815-2522 (Online)

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ
1929

ТОМ 24
ДОПЪЛНЕНИЕ 5
СЕПТЕМВРИ, 2023

VOLUME 24
SUPPLEMENT 5
SEPTEMBER, 2023

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХЕРЕДИТАРНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Под редакцията на
Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н.
Проф. д-р И. Търнев, д.м.н
Доц. д-р М. Господинова, д.м.

София, 2023 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

Аксел Сива	Истанбул, Турция
Владимир Костич	Белград, Сърбия
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния
Дирк Дреслер	Хановер, Германия
Джорджо Сандрини	Павия, Италия
Клаудио Басети	Берн, Швейцария
Рей Чадури	Лондон, Великобритания
Фабио Антоначи	Павиа, Италия
Фабрицио Стоки	Рим, Италия
Ара Капрелян	Варна
Венета Божинова	София
Димитър Масларов	София
Евгения Василева	София
Ивайло Търнев	София
Иван Петров	София
Иван Стайков	София
Иво Райчев	София
Лъчезар Трайков	София
Любомир Хараланов	София
Мая Дановска	Плевен
Милена Миланова	София
Николай Топалов	София
Огнян Колев	София
Параскева Стаменова	София
Пенка Атанасова	Пловдив
Пенчо Колев	София
Пламен Божинов	Плевен
Румяна Кузманова	София
Силвия Чернинкова	София
Соня Иванова	София
Юлия Петрова	София

EDITORS

Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Dirk Dressler	Hannover, Germany
Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ara Kaprelyan	Varna
Veneta Bozhinova	Sofia
Dimitar Maslarov	Sofia
Evgenia Vasileva	Sofia
Ivailo Tournev	Sofia
Ivan Petrov	Sofia
Ivan Staykov	Sofia
Ivo Raichev	Sofia
Lachezar Traikov	Sofia
Lubomir Haralanov	Sofia
Maya Danovska	Pleven
Milena Milanova	Sofia
Nikolay Topalov	Sofia
Ognyan Kolev	Sofia
Paraskeva Stamenova	Sofia
Penka Atanasova	Plovdiv
Pencho Kolev	Sofia
Plamen Bozhinov	Pleven
Rumyana Kuzmanova	Sofia
Sylvia Cherninkova	Sofia
Sonia Ivanova	Sofia
Julia Petrova	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

SECRETARY:
Desislava Bogdanova

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХЕРЕДИТАРНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Под редакцията на
Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н.
Проф. д-р И. Търнев, д.м.н
Доц. д-р М. Господинова, д.м.

София, 2023 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 хередитарната транстиретинова амилоидоза

Днес, 14.09.2023г. ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на транстиретиновата фамилна амилоидоза

А/ От Българското дружество по неврология

Акад. проф. И. Миланов .....

Проф. И. Търнев .....

Акад. проф. Л.Трайков .....

Проф. П. Атанасова .....

Проф. Л. Хараланов .....

Проф. С. Чернинкова .....

Проф. Д. Масларов .....

Проф. К. Генов .....

Проф. А. Капрелян .....

Проф. И. Стайков .....

Доц. Д. Богданова .....

Доц. Т. Чамова .....

Доц. В. Гергелчева .....

Б/ От Българското дружество по кардиология

Доц. В. Трайков .....

Доц. М. Господинова .....

Проф. Е. Кинова .....

Проф. И. Груев .....

В/ От Българското дружество по гастроентерология

Проф. К. Антонов .....

Г/ От Българското дружество по невромускулни заболявания

Проф. А. Тодорова .....

Проф. Л. Ангелова .....

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 1
Увод 2
Патофизиология 2
Генетични аспекти 3
Епидемиология в света 4
Епидемиология в България 4
Неврологично засягане 5
Сърдечно засягане 7
Гастроентерологично засягане 7
Диагноза 8
Диференциална диагноза 12
Патогенетично лечение 13
Резюме и перспективи 16
Симптоматично лечение 16
Рехабилитация 18
Селективна скринингова програма 19
Проследяване на асимптомните носители 19

Използвани съкращения:

АД	– Автозомно-доминантен
АКЕ-инхибитор	– Инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим
АРБ	– Ангиотензин рецепторен блокер
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	– Хередитарна транстиретинова амилоидоза

I. УВОД КЪМ ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВАТА АМИЛОИДОЗА (ХТТРА).

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 мономери, образува неразтворими извънклетъчни фибрилни депозити, което води до органна дисфункция. Всички видове амилоиди съдържат един основен фибрилен протеин, който определя вида на амилоида, както и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилни протеина са описани при хора, асоциирани с амилоидози, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв белтък, който формира човешки амилоидни фибрили, е транстиретина (Ando Y. и сътр. 2005)

TTP действа като транспортен белтък за тироксин в плазма. TTP също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици. TTP може да бъде открит в плазмата и ликвора. Синтезира се главно в черния дроб и хороидния плексус на мозъка и в по-малка степен – в ретината. Генът TTP 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 фибрилния протеин. Така например, TTP амилоидоза се съкращава ATTP, а амилоидоза при отлагане на леките вериги на имуноглобулините – АЛ (Saraiva M. и сътр., 1984; Connors L. и сътр., 2003; Ando Y. и сътр. 2005).

Класифицирането на откритите генетични варианти е от изключително значение за молекулярно-генетичните тестове и тяхната интерпретация. Оценката на патогеността 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 сътр., 2015; Nykamp K. И сътр., 2017).

II. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.

Както TTP с нормална последователност (див тип; wild type), така и патологични генетични варианти в TTP предизвикват амилоидоза. TTP ген с нормална секвенция предизвиква сърдечна амилоидоза при по-възрастните хора, наречена сенилна 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 TTP гена ускоряват процеса на образуване на TTP амилоид и са най-важният рисков фактор за развитие на клинично значима ATTP. Повече от 130 амилоидогенни TTP варианти предизвикват системна хередитарна амилоидоза (Rowczenio D. 2014; Hou X. и сътр. 2007; Benson M.D., Kincaid JC, 2007; Parman Y. и сътр., 2016)

Прието е TTP 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 домен, което води до изместване в номерацията на аминокиселините при описването на генетичните варианти в TTP гена. В момента се прилага комбинирана номенклатура, съгласно Mutations in Hereditary Amyloidosis – [http://amyloidosismutations.com/main_menu.html].

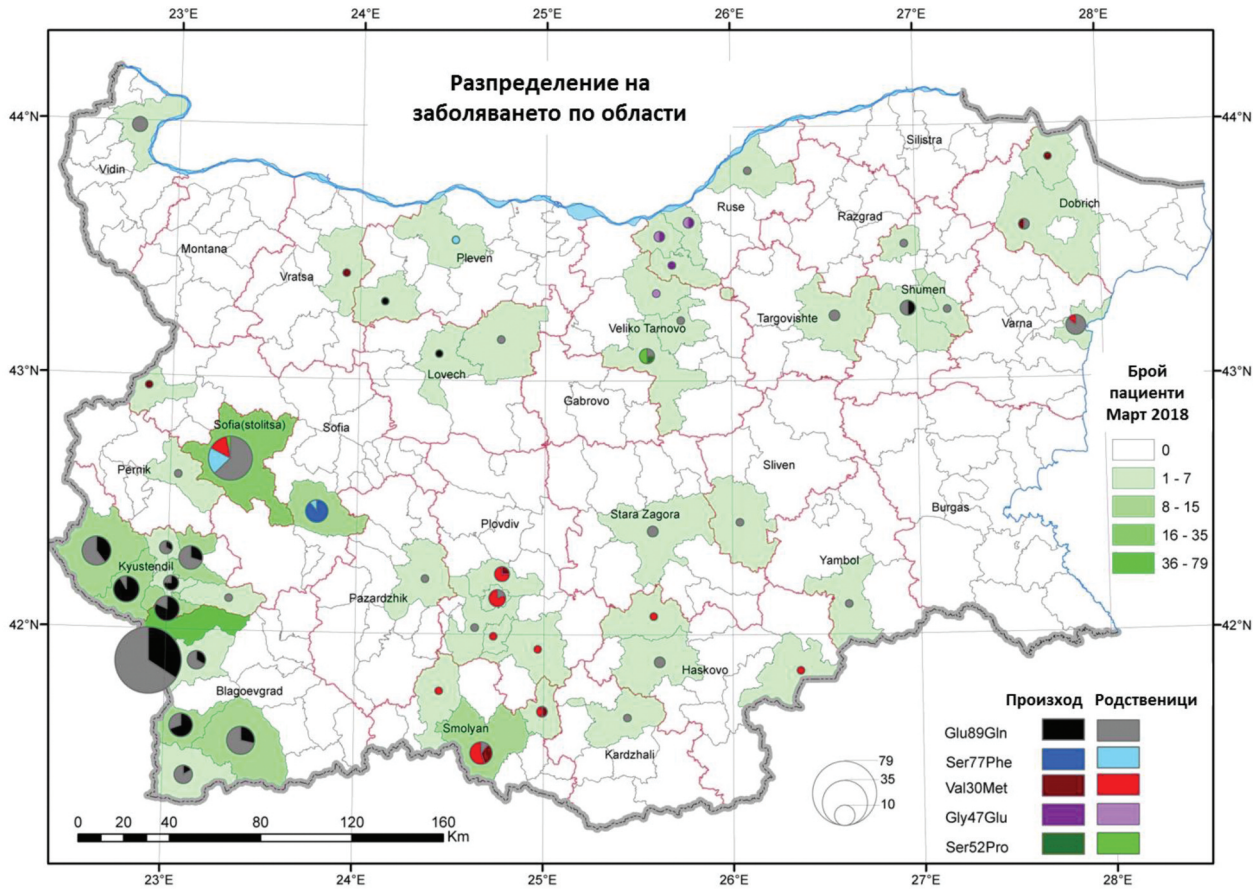
Повечето варианти, които причиняват хередитарната ТТРА, са редки, но някои са често срещани при определени групи от населението. До момента при български пациенти са открити следните варианти в TTP гена:

- **c.148G>A, p.Val50Met (Val30Met)** е първият открит патогенен вариант в TTP гена в света. Тази аминокиселинна замяна се дължи на missense вариант в TTP гена. Този патогенен вариант сега се открива в целия свят и е най-добре изученият TTP вариант, служещ като прототип за ХТТРА с мутантна последователност. Болестта сред родствениците на индексните пациенти с TTP 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.Gly67Glu (Gly47Glu)** 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 сътр., 2002).
- **c.214T>C, p.Ser72Pro (Ser52Pro)** патогенен генетичен вариант е описан за първи път при британски пациенти. Понастоящем се открива и една българска фамилия (Stangou, A. и сътр., 1998).
- **c.290C>T, p.Ser97Phe (Ser77Phe)** генетичният вариант е описан за първи 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 сътр., 1998).
- **c.325G>C, p.Glu109Gln (Glu89Gln)** генетичният вариант е описан за първи 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 сътр., 1992).
- **c.220_221delGAinsCT, p.Glu74Leu (Glu54Leu)** генетичният вариант е нов за България и се открива за пръв път при едно семейство от град Търговище. Съобщаван е при пациенти с хередитарната ТТРА от Швеция, Белгия и Великобритания (Hellman U и сътр., 2019). Свързва се с тежко сърдечно и по-леко неврологично засягане.

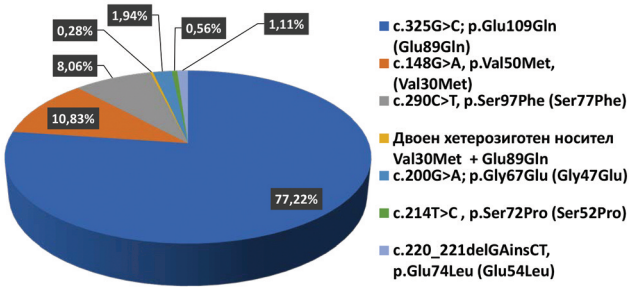
Понастоящем са известни над 130 TTP варианта, с различно географско разпределение, степен на амилоидогенност и органна предиспозиция (Connors L. и сътр., 2003; Saraiva M. и сътр., 1984; Palha J. и сътр., 2000; Peterson S. и сътр., 2001).

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

Усилията на интердисциплинарния екип до момента довеждоха до откриването общо на 370 носители на патологични варианти в TTP гена, в това число пациенти и техни роднини (някои от които все още без клинична проява на заболяването). На Фигура 1 е показано разпределението между отделните патогенни варианти в гена. 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 TTP гена. На тази база се отдиференцират мутантни от TTP-див тип.



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



Фигура 2. Разпределение на патогенните мутации в българската популация.

III. ГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ.

1. Генетични аспекти на хередитарната транстиретинова амилоидоза.

Хередитарната ТТРА традиционно се приема за моногенно автозомно-доминантно заболяване, но вече е известно, че болестта е далеч по-сложна. Най-многобройни данни в световен мащаб са налични за варианта p.Val30Met, но вече са налични по-задълбочени изследвания и за други варианти например, p.Glu89Gln, наречена вече „Българска мутация". Наблюдавани са следните особености:

- Вариации във възрастта на поява на първите симптоми: Обичайната възраст на начало на заболяването сред носителите на p.Val30Met 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. В България носителите на този патологичен вариант се характеризират с късно начало.
- Различна пенетрантност на заболяването: в Португалия и Япония повече от 90% от носителите на p.Val30Met развиват симптоми до средна възраст. Въпреки това, в Швеция пенетрантността на заболяването е само 2%, а някои p.Val30Met 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 имат асимптомни роднини носители на p.Val30Met варианта.
- Заболяването се развива по-рано при мъжете, отколкото при жените. За „Българската" мутация p.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 спорадичните случаи при родственици с незасегнати носители на патологичен алел са описани и при други патогенни варианти в TTR гена.

2. Транстиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност (див тип, wild type).

За разлика от мутантната ТТРА сенилната форма, която е без патологични генетични варианти (див 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 незна-

чителен клиничен импакт. От друга страна, други възрастни пациенти с ТТРА с нормална последователност развиват обширна, симптоматична и дори фатална сърдечна ТТРА. Факторите, които водят до див тип ТТРА не са известни. Най-вероятно се намесват други генетични и епигенетични фактори. Клиничните прояви на тежката ССА са подобни на тези, наблюдавани при фамилна ТТРА и при сърдечна амилоидоза по типа на отлагане на леките вериги на имуноглобулините (АЛ).

IV. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА.

1. Епидемиология на хередитарната транстиретинова амилоидоза в света.

Хередитарната транстиретинова амилоидоза е описана 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 секвенирането на гена през 1983 г. (Dwulet F., Benson M., 1983; Sasaki H. и сътр., 1985) е била известна като „Португалска болест". 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 открити 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 1/10 186. 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). Разпространението в ендемичните за заболяването области в Португалия е 1/1 108 (Sousa A. и сътр., 1995).

Разпространението в САЩ (Benson M. и сътр., 2000) е 1/100 000, но само за бялата раса. В САЩ се наблюдава разнообразие от мутации поради мултиетническия произход на популацията. Открити са общо 34 различни мутации според THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) регистъра, 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, характерна за афроамериканци и водеща до фамилна 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/ 1 000 000 жители. Най-голямо разпространение има в Nagano – 12/1 000 000, следвана от Kumamoto 10,20/1 000 000 и след това Ishikawa – 3,8/1 000 000.

Val30Met е разпространена и на Балеарските острови (в град Майорка има Център за транстиретинова амилоидоза), териториално принадлежащи към Испания. Разпространението е 5/100 000 в Майорка и 1/100 000 в Менорка, друг от Балеарските острови. За Кипър разпространението на заболяването е 43,34/1 000 000, честотата – 0,69/100 000.

Във френската популация 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 открити разнообразни мутации (Rapezzi C. и сътр., 2006). Интерес представлява мутацията Glu89Gln, установена в Сицилия, която е най-честата мутация у нас (Mazzeo A. и сътр., 2015).

В Турция са намерени седем мутации, три от които се срещат и при наши пациенти: Val30Met, Glu89Gln, Gly47Glu, Gly53Glu, Glu54Gly, Thr49Ser и Glu54Lys. Първите три се срещат и в България (Bekircan-Kurt CE и сътр., 2015; Durmuş-Tekçe H. и сътр., 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 за TTR-FAP амилоидоза има малко над 4 000 болни от цял свят от 18 центъра (https://www.ttr-fapconnection.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 хередитарната транстиретинова амилоидоза в България.

България е сред държавитие с висок брой докладвани случаи на ТТР амилоидоза. Най-честият ТТР патогенетичен вариант сред българските пациенти е Glu89Gln, но са наблюдавани и други, по-малко разпространени варианти: Val30Met, Ser77Phe, Gly47Glu, Ser52Pro, Glu54Leu.

В резултат на десетгодишна селективна скринингова програма сред високорискова популация пациенти и роднини на генетично верифицирани засегнати, от тествани общо 1040 души, в България са идентифицирани 370 носители на ТТР мутации (както засегнати, така и асимптомни), принадлежащи на 134 родословия, които са разпределени последния начин:

- Glu89Gln – 100 фамилии
- Val30Met – 16 фамилии
- Ser77Phe – 13 фамилии
- Gly47Glu – 2 фамилии
- Glu54Leu – 2 фамилии
- Ser52Pro – 1 фамилия

Всички засегнати показват смесен фенотип с променлива възраст при възникване и скорост на прогресия в зависимост от мутацията. Програма за редовно проследяване на асимптомни носители в последните 4 години позволи да се открие преходът на 47 (85) към симптоматични пациенти и да се започне навременно лечение.

За Glu89Gln е установен ефектът 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

Glu89Gln е най-честата ТТР мутация в България (78.53%).

Клиничният фенотип в групата на пациентите с Glu89Gln е смесен, със засягане на периферните нерви, сърцето и гастроинтестиналната система.

Болните с тази мутация имат произход изключително от Югозападна България, от Дупница до Петрич. Фокусът има дължина 200 km 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 и Централна Северна Блгария – областите Варна, Шумен, Търговище, Добрич, Велико Търново и Русе. По-рядко се откриват в областите Ловеч, Плевен, Габрово, 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 мутация 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 заключва 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 Vindaquel, както и асимптомни носители, които живеят във 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 мутации произхожда от с. Венковец, отстоящо на разстояние от 32 km от с. Вакарел. Втори болен със същата мутация произхожда от с. Карапол-ци/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 богомилите 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.

• Епидемиология на Glu54Leu

Първото семейство в три поколения е открито в Търговище, но са преселници от Благоевградска област. Второто семейство е от Благоевград.

• Разпространение и честота на хередитарната транстиретинова амилоидоза.

„Честота" – брой новодиагностицирани случаи за една година/общ брой население (рисковата популация).

„Разпространение" – общият брой на генетично доказаните случаи/общия брой население.

За изчисляване на посочените два показателя са ползвани данните на Националния статистически институт за разпределение 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 1/4 200 души население, за област Кюстендил е 1/3 900 души население. Общо за двете области разпространението е 1/4 150 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 1/1 600 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 1/1 000 и 1/10 000.

За страната при население от 6.839 милиона (31.12.2022 г., Национален статистически институт на РБ) средната честота на новопоявилите се случаи за всички мутации и клинично диагностицирани болни за период на наблюдение от десет години възлиза средно 1/54 500. 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.

Броят на идентифицираните носители за последните 7 години възлиза на 122.

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 първата 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 дизестезии. Често към хипестезиите се добавят медикаментозно резистентни към обичайните аналгетици болки в същите области. Симптомите в ръцете обикновенно 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 в 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 се приема за необичайна клинична изява. Засягат се предимно булбарните краниални нерви, което може да доведе до пареза на

гласните връзки (Plante-Bordeneuve V., 2007). Приема се, че булбарната парализа се наблюдава рядко и протича с фарингеална арефлексия, дизартрия, дисфагия, атрофия на езика и фасцикулации, денервация на езика и крайниците, като израз на отлагане на амилоид в периферонервни структури при Val30Met (Ikeda K., и сътр.,1998). Увреждане на краниални нерви и предимно дизартрия са наблюдавани и при наши болни с Glu89Gln.

- *Синдром на карпалния канал.* Смята се за честа изява на заболяването (Sekijima Y., 2015; Kana T. и сътр., 2010). Дължи се на отлагане на амилоид в карпалния лигамент и директна компресия на n. medianus от амилоидните отлагания (Suhr O. и сътр., 2003). Обикновенно е двустранен, по-изразен от едната страна. Клиничната картина е типична за карпал тунел синдрома: болезнена хипестезия с парестезии, хиперестезия с дизестезия 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. Преминава 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 (Kana T. и сътр., 2010). При нашите болни този интервал е средно 6 години. При тях често е опериран – едностранно или двустранно. След операция симптомите нерядко се появяват отново.
- *Засягане на автономната нервна система.* Като израз на нейното засягане се приемат (Plante-Bordeneuve V. and P. Kerschen, 2013) диарията като резултат от увреда и намаляване броя на клетките на Cajal, приемани като „pace maker" на червата, уринарните нарушения – ретенция и инконтиненция, еректилната дисфункция при мъжете (често се споменава като ранен симптом), в последните години и сексуални смущения при жените, нарушения в потната секреция под формата на профузни изпотявания или суха кожа в напредналите стадии, артериална хипотония – при по-изразените случаи с колапсни прояви. Тук могат да се причислят и нарушенията в очната слъзна секреция – обикновенно 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 тънките миелинизирани нервни влакна, което води до нарушения на температурния и болковия усет, започващи от долни крайници (Conceição I. и сътр., 2015), а усетът за допир и ставномускулния усет са запазени. Установяват се парестезии, дизестезия, 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 обикновенно са запазени. Аксонната дегенерация прогресира в проксимална посока и достига ръцете след период от средно четири – пет години. В рамките на няколко години се засягат и по-дебелите миелинизирани сетивни и двигателни влакна, и това води до нарушение на усета за допир, ставномускулния 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, фенотипът е смесен, но с превалиране 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 адвентиция на средните и малките артерии, артериолите, рядко в коровите вени. Клиничните прояви са мозъчен инфаркт, церебрални хеморагии, хидроцефалия, различни степени на церебрална дизавтономия, атаксия, спастична парализа, епилептични пристъпи, деменция. Лептоменингеална амилоидоза се наблюдава и при болни с Val30Met, и при трансплантирани болни – хороидният 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. Тежка сетивна, моторна и автономна невропатия във всички крайници.

В практиката е разработена и по-нова, модифицирана скала за невропатията, отчитаща степента 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 бастун или една патерица при ходене
III B Необходимост от използването на два бастуна или две патерици при ходене
IV. Пациентът е ограничен до инвалиден стол или прикован на легло

Изследване на нервна проводимост.

Основен метод за диагноза при невропатиите, даващ информация за дебелите миелинизирани влакна, но е нечувствителен метод при засягане на тънките миелинизирани влакна.

При изследване на нервната проводимост на болни със смесен клиничен фенотип с не-Val30Met мутации от неендемични райони се установяват различни промени за повечето показа-

тели на изследваните нерви: удължени дистални латенции на n. medianus, n. ulnaris и n. tibialis в различен процент (Koike H. и сътр., 2008; Koike H. и сътр., 2011; Escolano-Lozano F. и сътр., 2018), намалена амплитуда на двигателните отговори от n. medianus и n. ulnaris, намалена скорост на провеждане по сетивните влакна на n. medianus и n. ulnaris, често липса на сетивен отговор от n. suralis (Koike H. 2009). Към момента на диагнозата намалението на амплитудите на двигателните и сетивните отговори на нервите от долните крайници е по-изразено (Koike H. и сътр., 2012).

Нервната проводимост при изследване на n. tibialis, n. medianus и n. suralis се характеризира като аксонна невропатия, но с елементи на демиелинизация, поради удължаване на дисталната латенция (Koike H. и сътр., 2008; Louise-Laure M. и сътр., 2015). Подчертава се комбинацията на удължената дистална моторна латенция на n. medianus с аксонни белези на полиневропатията (Luigetti M. и сътр., 2013). При нашите болни е характерно удължено дистално латентно време по двигателните влакна за двата n. medianus, по-често съчетано с липса на отвеждане на сетивни отговори от същите. Възможното обяснение е увреждане на миелиновата обвивка от амилоида, свързано със сегментна демиелинизация (Plante-Bordeneuve V. и сътр., 2007).

Електрофизиологичните параметри корелират с клиничния стадий на заболяването и продължителността на полиневропатията. Приема се, че сетивният потенциал изчезва по-бързо от двигателния (при изследване на n. ulnaris и n. tibialis). Намира се линейна зависимост между продължителността на заболяването и влошаването на изследваните параметри на съответните нерви (двигателен отговор от m. abductor digiti minimi, скорост по двигателни и сетивни влакна от n. ulnaris, дистална латенция от n. ulnaris и n. tibialis) (Kodaira M. и сътр., 2011). За отчитане прогресията на невропатията при транстиретиновата амилоидна полиневропатия, като най-чувствителен параметър се приема моторният потенциал. Мутацията не влияе на параметрите от изследването за нервна проводимост, но някои показатели се влошават с възрастта (амплитуда и скорост на провеждане по сетивните влакна на n. medianus, амплитуда на сетивния отговор по n. peroneus и n. suralis (Lefaucheur J. и сътр., 2013).

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 (Conceigao I. и сътр., 2016). Повечето автори установяват лека до умерена хиперпротеинорахия 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 квотиент ликвор/серум. (Nakamura M. и сътр., 2005). Хистопатологично при тези случаи са установени изразени амилоидни отлагания в лептоменингите, съдовете и паренхима на гръбначния и главния мозък, което според авторите е причина за нарушената кръвно-ликворна и кръвно-мозъчна бариера.

VI. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА 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).

Чести начални симптоми са прекордиална тежест и палпитации. Проявите на сърдечна недостатъчност се предшестват от различно дълъг безсимптомен 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 периваскуларно 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 хередитарната ATTR 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 ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДОЗА.

Засягането на храносмилателната система при хередитарната TTPA се изявява 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 възникнат 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 хередитарната TTPA са много разнообразни. Те включват: трудно преглъщане или засядане на храната в хранопровода (дисфагия); тежест или подуване на горната част на корема, или на целия корем, ранно (бързо) засищане при хранене (след прием на малки количества храна); гадене; повръщане; куркане на червата; газове в корема (метеоризъм или флатуленция); запек; диария; редуване на запек с диария; фекална инконтиненция (спонтанно изпускане на чревно съдържимо/изпражнения).

Най-често наблюдаваните симптоми са ранното засищане 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, и при изява на заболяването в по-ранна възраст – преди 50 г. (Wixner J. и сътр., 2014).

Обикновено оплаквания възникнат при вече появили се промени в нервната система и/или сърцето, но могат да бъдат и първа изява 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 малнутриция. 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 малнутриция 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 малнутриция.

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 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 ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА.

Ранната и точна диагноза на хередитарната ТТРА все още представлява предизвикателство пред лекарите, поради голямата клинична хетерогенност на заболяването (Adams D. и сътр., 2016; Conceiao 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
- Нефрологични 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; Conceiao 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):

Прогресираща симетрична сензомоторна полиневропатия **+≥1 от следните**

- **Фамилна обремененост**
- **Ранна автономна дисфункция (еректилна дисфункция, ортостатична хипотония)**
- **Гастроинтестинални прояви (констипация, диария или комбинация от двете)**
- **Загуба на тегло**
- **Кардиомиопатия, ритъмни и проводни нарушения**
- **Двустранен синдром на карпалния канал (особено при фамилна обремененост)**
- **Бъбречно засягане (микроалбуминурия или лека азотемия)**
- **Амилоидни отлагания в стъкловидното тяло**

Допълнителни прояви:
- **Бърза прогресия**
- **Липса на ефект от други терапии**

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), представена в Таблица 1.

Таблица 1. 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
IIIA	Походката е възможна с едно помощно средство
IIIB	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 2)

Таблица 2. 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 скорост 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 дланите и ходилата. Оценява се амплитудата, която е белег за запазен интегритет на судомоторните нервни влакна. При пациентите с хередитарна 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 (≤ 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 μS. При ЕхП на кожата на ходилата под 66 μS 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 маньовър на Valsalva, но оценява основно парасимпатиковата функция. Не е приложим при пациенти с постоянен кардиостимулатор (Escolano-Lozano F. и сътр., 2017).

Количествен тест за оценка на сетивността (QST) – оценява се вибрационният усет, прагът на температурния усет за студено и прагът на усета за топло-болка. Като при пациентите с хередитарната ТТРА се отчита повишен праг и при трите модалности на 95 персентил (Escolano-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). Междустимулният 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 на N2–P2 комплекса. При симптомните се установява удължена латенция на N2.

1. **Изследвания за оценка на сърдечното засягане.**

Диагнозата хередитарна транстиретинова амилоидна кардиомиопатия се поставя на базата на: фамилна анамнеза, 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 „див 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 ЛК 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 MA 2005, Quarta CC 2014, Bellavia D 2007, 2008, Lindqvist P 2006, Lindqvist P 2016, Fadel B 2013, Agha AM 2018, Phelan D). Ехокардиографските промени включват: увеличена дебелина над 12 mm на лявата камера (ЛК) и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда:
- Нормални или намалени размери на ЛК
- Различна по тежест диастолна дисфункция – от нарушена релаксация през псевдо нормален образ до рестриктивен тип ЛК 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)

• **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, AM et al. 2009, Vogelsberg H, 2008).

Следните МРТ промени са характерни за амилоидна КМП:

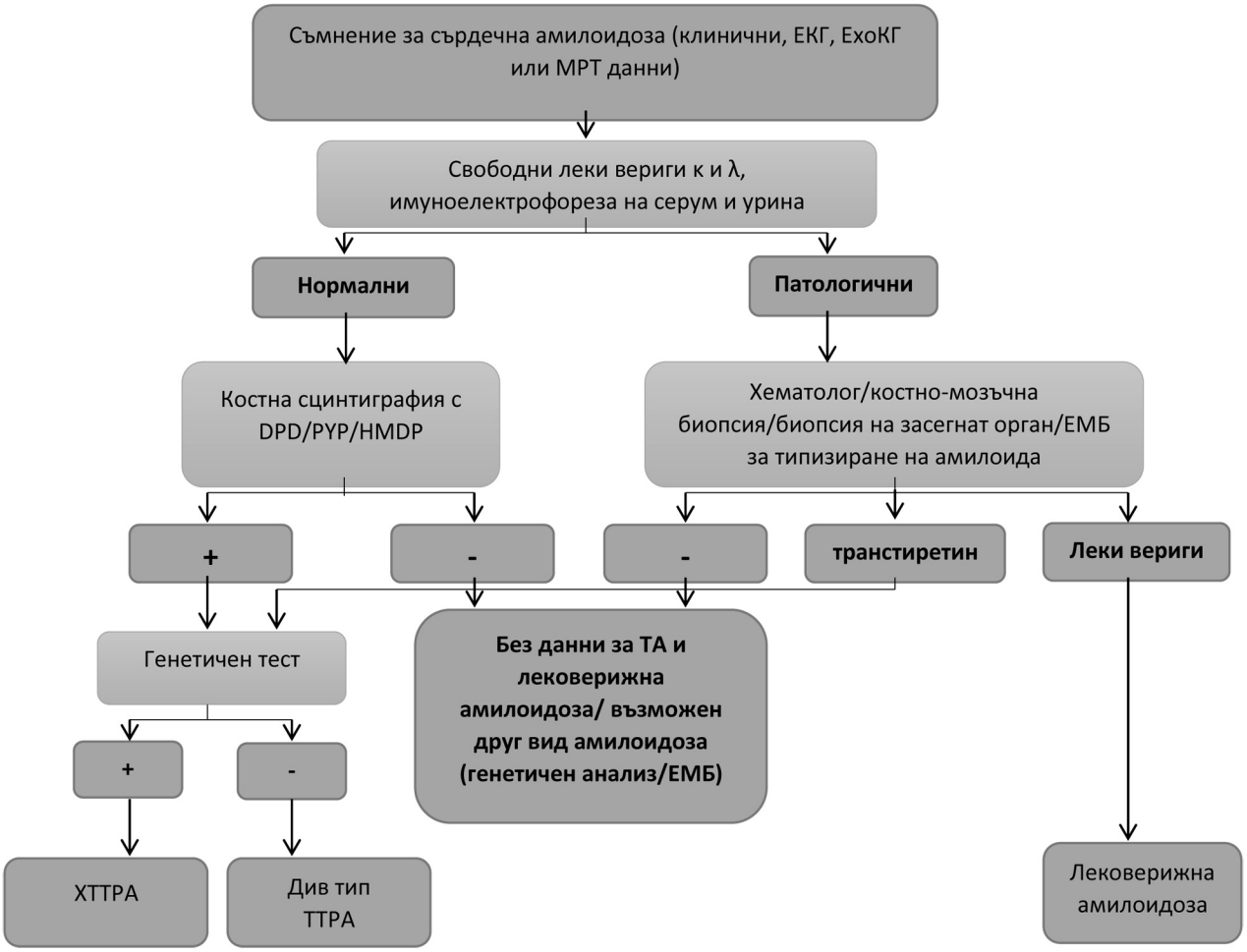
• Контрастно усилване с gadolinium: гадолиниумът има интерстициално разпределение и се задържа по-дълго в сегменти с натрупване на амилоид, което води до късно контрастно усилване. То може да бъде дифузно или петнисто, по-често субендокардно, но е възможно да бъде интра- или трансмурално

• T1 mapping е количествен метод за измерване на миокардни сигнали. При нативен T1 mapping (без контраст) се установява значително удълженото T1 време на релаксация за разлика от други кардиомиопатии с подобен фенотип, като например хипертрофична КМП и болест на Fabry. Този метод може да бъде използван при пациенти с тежко бъбречно увреждане, при които използването на контраст е противопоказано. T1 времето може да бъде удължено преди изява на ЛК хипертрофия и това може да бъде използвно за по-ранно диагностициране на заболяването.

• МРТ позволява изчисление на екстрацелуларения обем, който е увеличен при амилоидоза. Това дава възможност за ранна диагноза, проследяване на натрупването на амилоид и мониториране ефекта от проведеното лечение.

2. Нуклеарна медицина.

Установено е, че 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (99mTc-DPD), 99mTc-pyrophosphate (99mTc-PYP) и 99mTc–hydroxymethylene diphosphonate (99mTc-HMDP) изотопи, които се използват при костна сцинтиграфия, се натрупват в миокарда на пациенти с транстиретинова сърдечна амилоидоза, както наследствена, така и „див 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 кос-



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; HDMP - hydroxymethylene diphosphonate; PYP - pyrophosphate; ТТРА – транстиретинова амилоидоза.

тите; 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 див 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 метода 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 4). (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 (Panagiota Kyriakou1 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.

• Ранна диагноза и проследяване на носители.

Симптоми от страна на сърцето обикновено се наблюдават след различно дълъг безсимптомен 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 про-

Таблица 3. Необходими изследвания при диагностициране и проследяване на симптоматични пациенти и носители на генетична мутация свързана с ATTP.

		ЕКГ	ЕхоКГ	МРТ	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

следяване 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 (незадоволителен 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 (Conceição I. и сътр., 2019).

Критерии за прогресия на на ATTP-КМ.

Един критерий от всяка група е необходимият изискван минимум за наличие на прогресия на ATTP-КМ (P. Garcia-Pavia et al. European Journal of Heart Failure (2021), doi:10.1002/ejhf.2198):

Клинични и функционали критерии	Лабораторни биомаркери	Образни и ЕКГ критерии
Повече хоспитализации за СН	Увеличение с 30% на NT-proBNP (300 pg/ml cut-off)	Увеличаване на дебелината на ЛК с 2 mm
Повишаване на NYHA клас	30% увеличение на тропонина	Увеличаване на степента на диастолна дисфункция
Намаляване на качеството на живот с 5-10 т KCCQ, EQ-5D с 10%	Влошаване по скалата на NAC	Промяна в систолната функция (≥5% намаление на ФИ, ≥ 5 ml намаление на УО, ≥ 1% увеличение в GLS
Намаление с 30-40 m при 6 MWT на всеки 6 min		Новопоявили се нарушения в проводимостта

СН – сърдечна недостатъчност, KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, EQ-5D – EuroQol five dimensions, 6MWT, 6-min walk test, NAC – UK National Amyloidosis Centre, NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; QoL, quality of life, ФИ – фракция на изтласкване,GLS – global longitudinal strain.

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 хистологично 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 наследствената 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 съдовете (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. Хистологично изследване.

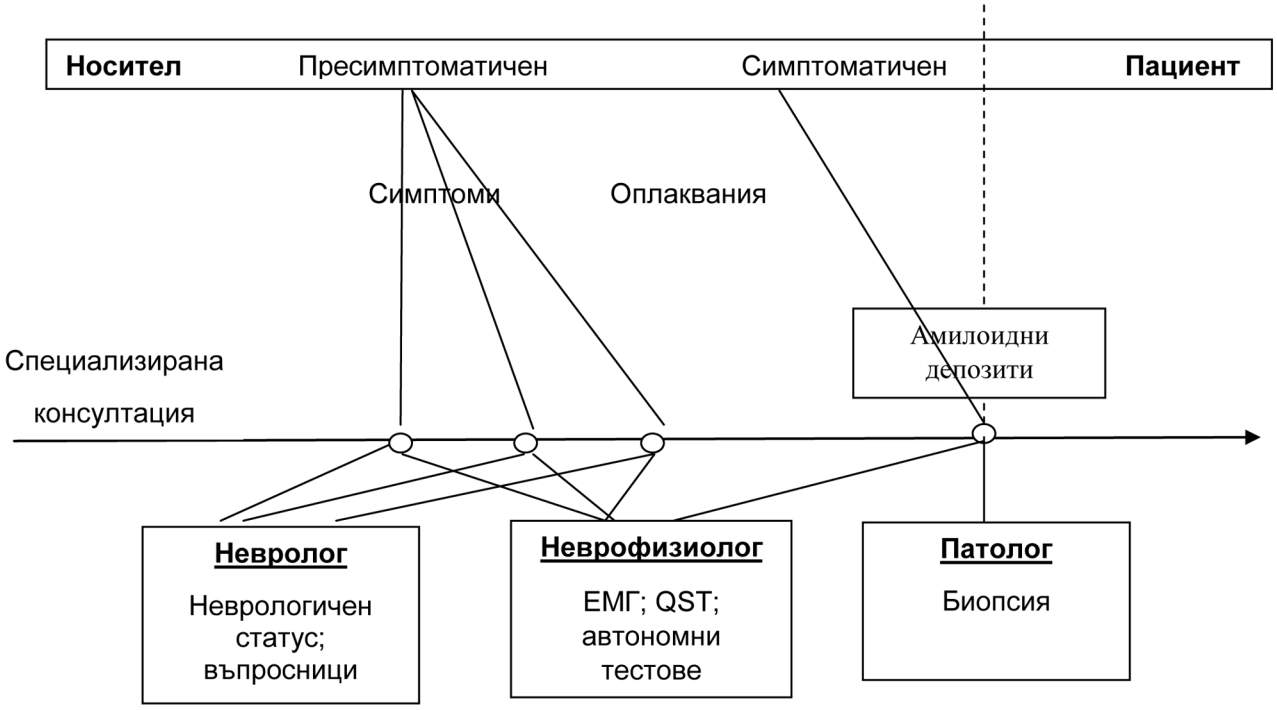
Представлява златен стандарт за диагностицирането на амилоидозите. Най-висока диагностична стойност има биопсия на засегнат орган. При ангажиране на сърцето ограничаващ фактор е инвазивният характер на ендомиокардната биопсия. При хередитарната ATTP наличието на типични промени при образните изследвания, както и положителният генетичен тест намаляват необходимостта от сърдечна биопсия. Около 5% от пациентите над 65 г. имат моноклонална гамапатия с неясно значение (MGUS) и в тези случаи ендомиокардната биопсия с типизиране на вида амилоид е задължителна. Типизирането на амилоида се осъществява посредством имунохистохимично изследване, при което се използва панел от антитела срещу известните амилоидогенни белтъци. С имунохистохимично изследване може да се установи наличие на транстиретин, без да може да се отдиференцира 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).

5. Генетично изследване.

Има за цел изясняване на специфичната мутация в TTR гена. По този начин могат да бъдат разграничени двете форми на транстиретинова амилоидоза – наследствена и див тип. Амилоидогенните патологични варианти в TTR гена най-често са единични нуклеотидни замени в белтък-кодиращата ДНК последователност, които водят до промяна на кодираната аминокиселина. Изследването на такива генетични дефекти изключително успешно се провежда чрез PCR и директно секвениране по метода на Sanger. Установяването на генетичния дефект и генетичното консултиране при случаите на наследствена транстиретинова амилоидоза е от изключително значение за проследяването и откриването на безсимптомни носители в засегнатите семейства. Ранното генетично изследване на пациенти със съмнение за транстиретинова амилоидоза в много случаи съкращава значително времето за поставяне на диагноза и води до навременно започване на специфична терапия.

6. 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-често се взимат биопсии от абдоминална подкожна мастна тъкан или слюнчена жлеза, следвани от биопсии на n. suralis и ректална лигавица. Биопсираната тъкан се оцветява с Congo 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



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

Congo червено, специфичният вид амилоид трябва да се определи чрез имунохистохимично изследване с използване на антисерум срещу TTP. 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.

Хистопатологичното изследване следва да се провежда при носители на мутация в TTP 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 сетивността (QST), лазерни евокирани потенциали, количествен судомоторен аксонен тест, судомоторен тест Sudoscan, не е убедително.

За оценка кога един асимптомен носител на мутация в TTP гена се превръща в симптомен 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 5). Негативната биопсия не е изключващ критерий при наличие на клинични прояви и абнормни електрофизиологични и автономни тестове.

Диагностични методи за проследяване на болните с хередитарна TTPA 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 ефектът от лечението чрез следните изследвания:

- **Неврологични:**
  - Неврологичен статус
  - Функционални оценки (походка; PND; стадий на хередитарната TTPA; NIS)
  - Количествен тест за оценка на сетивността (QST)
  - Автономни прояви (уринарни смущения, еректилна дисфункция, ортостатична хипотония)
  - Симпатиков кожен отговор
  - Судомоторен тест Sudoscan
  - Електроневрография
- **Кардиологични:**
  - ЕКГ
  - Ехокардиография
  - Сърдечни биомаркери
- **mBMI (modified body mass index)**
- **Консултация с гастроентеролог**
- **Неврофталмологична оценка**
- **Оценка на бъбречна функция и микроалбуминурия**

IX. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА.

1. Периферонервното засягане на TTPA 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)
- Недоимъчни полиневропатии (при предшестваща диария)
- Дефицит на витамин B_{12}
- 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 гамапатии

В Таблица 4 са представени основните разлики между TTPA, диабетната сензомоторна полиневропатия и АЛ амилоидозата.

2. Хипертрофична кардиомиопатия.

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

- Хроничен улцерозен колит

Таблица 4. Основни разлики между ТТРА, диабетната сензомоторна полиневропатия и АЛ амилоидозата.

	Диабетна полиневропатия	AL амилоидоза	ТТРА
Клинични прояви	Полиневропатия със засягане на тънките нервни влакна, ангажираща впоследствие дебелите 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 тънките нервни влакна, ангажираща впоследствие дебелите влакна Прогресираща дистална към проксимална слабост Синдром на карпалния канал Сухожилна арефлексия
Системни прояви	Нефропатия, ретинопатия	Макроглосия Purpura Нефротимен синдром Множествен миелом, парапротеинемия	Кардиомиопатия Ритъмни и проводни нарушения Нефропатия Очно засягане
Автономни прояви	+/–	+/–	++
Прекурсорен протеин	–	AL амилоид	TTR 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 ЧМН	+/–	–	–
ЕНГ	Аксонна сензомоторна	Аксонна сензомоторна	Аксонна сензомоторна

- Болест на Crohn
- Хроничен гастродуоденит
- Болест на Whipple
- Глутенова 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.

X. ПАТОГЕНЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА.

1. Ортотопична чернодробна трансплантация (ОЧТ).

Поради факта, че ТТР се произвежда преобладаващо в черния дроб, през 1990 г. е въведена ортотопичната чернодробна трансплантация като рационална терапия за хередитарната ТТР амилоидоза чрез превенция на продукцията на мутантен транстиретин. До 2011 г. това е и единствената възможност за лечение на ТТР 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 див тип транстиретин. В мултинационално проучване, в което участват 362 пациенти с хередитарна ТТР амилоидоза, около 33% от пациентите прогресират в рамките на 3-5 години (PND score се влошава) след ОЧТ. ОЧТ не променя ТТР 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 малигнени 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 ТТР амилоидоза, е с късно начало при нашите пациенти, поради което и те не са подходящи за ОЧТ.

През месец ноември 2011 г. Европейската агенция по лекарствата даде положително становище за първия лекарствен продукт – tafamidis за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия (ATTR-PN) стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане.

1. Tafamidis е селективен стабилизатор на TTR. Tafamidis се свързва към TTR в местата за свързване на тироксин, стабилизирайки тетрамера и забавяйки дисоциацията до мономери, ограничаващата скоростта стъпка в амилоидогенния процес. Tafamidis се свързва с отрицателна кооперативност с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. **Инхибирането на дисоциацията на TTR тетрамера е основата за употребата на tafamidis за забавяне на прогресията на заболяването при пациенти с ATTR-PN стадий 1.**

1.1. Всяка капсула съдържа 20 mg микронизиран tafamidis meglumine, еквивалентно на 12,2 mg tafamidis. Приема се перорално, веднъж дневно.

2. **Основното проучване** на tafamidis meglumine при пациенти с ATTR-PN стадий 1 е 18-месечно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява безопасност и ефикасност на 20 mg tafamidis meglumine еднократно дневно при 128 пациенти с ATTR-PN с Val30Met мутация, основно стадий 1 на заболяването; 126 от 128-те пациенти не се нуждаят рутинно от помощ при ходене. Осемдесет и шест от 91-те пациенти, завършили 18-месечния период на лечение са включени след това в открито разширено проучване, където всички а получавали 20 mg tafamidis meglumine един път дневно за още 12 месеца.

2.1. След 18 месеца лечение повечето пациенти, лекувани с tafamidis meglumine 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 tafamidis meglumine е довело до по-малко нарушения на неврологичната функция и до подобрение в хранителния статус (mBMI), сравнено с плацебо. В откритото разширено проучване степента на промяна по NIS-LL през 12-те месеца на лечение е подобна на тази, на-

блюдавана при пациентите, които са били рандомизирани и лекувани с tafamidis в предходния 18-месечен двойносляп период.

2.2. Ефектите на tafamidis са оценени при пациенти с ATTR-PN с не-Val30Met мутация в подкрепящо отворено проучване при 21 пациенти и постмаркетингово обсервационно проучване при 39 пациенти. Въз основа на резултатите от тези проучвания механизмът на действие на tafamidis и резултатите за стабилизиране на TTR, се очаква tafamidis meglumine да има положителен ефект при пациенти в ATTR PN стадий 1, дължаща се и на други, различни от Val30Met, мутации.

2.3. Клиничната програма с tafamidis включва 13 контролирани и неконтролирани проучвания, както и две неинтервенционални обсервационни такива. Терапията с лекарствения продукт 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). Дългосрочното приложение на tafamidis за период от над 6 г. се понася добре (Barroso F., 2017). Не са наблюдавани животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции или смърт.

2.4. Според Консенсусните препоръки от 2022 г. за лечение и проследяване на наследствена ATTR, оценката на дългосрочното лечение с tafamidis (до 6 години) при португалски пациенти в стадий 1 с Val30Met мутация показва, че пациентите с ранно заболяване (NIS 10) и пациентите от женски пол са имали най-добър отговор към терапията, с продължително и пълно стабилизиране на заболяването. Във всички проучвания с Tafamidis 20 mg няма наблюдавни сериозни сигнали, свързани с безопасността.

3. **В България** терапията с tafamidis 20 mg на пациенти с ATTR-PN стадий 1 е реимбурсирана през 2013 г., когато започва лечението на първите 10 пациенти с хередитарна TTR-PN първи стадий на периферната невропатия.

3.1. За периода 2013 – 2022 г. 162 пациенти с ATTR-PN стадий 1 са започнали лечение с tafamidis. 68 от тях са преустановили лечението: 20 – починали, 45 – прогресия на заболяването, 3 – отказали лечение. 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 са прогресирали и продължават да са в първи стадий на полиневропатия след 60-месечно лечение. 62% продължават да са в 1 стадий на полиневропатия след 48-месечно лечение. По-устойчив ефект на лечението с tafamidis се установява при пациентите с мутация Val30Met, докато при пациентите с Glu89Gln, независимо от забавяне на хода на заболяването се установява по-често прогресия, налагаща спиране на лечението. Най-слаб е ефектът на лечение и най-бърза е прогресията при мутация Glu47Gln. Ранното започване на лечение е от критична важност за резултатите и ефекта от терапията. Повечето пациенти, при които е установена прогресия на заболяването са диагностицирани повече от 4 години след начало на заболяването.

Пациентите с ATTRv често се представят със смесен фенотип. Смесеният фенотип се характеризира с различна степен на неврологично и сърдечно засягане. Сърдечното засягане до голяма степен определя неблагоприятната прогноза при тези пациенти.

През месец Февруари 2020 г. Европейската агенция по лекарствата даде положително становище за tafamidis за лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM).

4. Tafamidis се свързва с отрицателна кооперативност с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. **Инхибирането на дисоциацията на TTR тетрамера е основата за употребата на tafamidis при пациенти с ATTR-CM.**

4.1. Всяка капсула съдържа 61 mg микронизиран tafamidis. Приема се перорално, веднъж дневно.

5. При пациенти с ATTR-CM, ефективността на tafamidis е проучена в две завършени **клинични проучвания** (едно контролирано фаза III и едно открито фаза II проучване), както и в две съответстващи разширения на клиничните проучвания. Проследени са общо 530 пациенти с ATTR-CM, което представлява голям брой за клинична програма за рядко заболяване. Ефикасността на tafamidis е демонстрирана в многоцентрово, международно, двойно сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване в 3 рамена (ATTR-ACT) при 441 пациенти с ATTRv-CM или ATTRwt-CM.

5.1. Резултатите показват, че при пациентите, лекувани с tafamidis се установява сигнификантно по-добър комбиниран показател за обща смъртност и честота на сърдечно-съдови хоспитализации в сравнение с плацебо след 30-месечен период на лечение (p=0,0006). Установяват се и по-добри резултати по отношение на общата смъртност с 30% (p=0,026) и честотата на сърдечно-съдови хоспитализации с 32% (p<0,0001). Подобрен е функционалният капацитет на шестия месец в сравнение с плацебо и се задържа до 30-ия месец. Tafamidis намалява влошаването на параметрите при провеждане на 6-минутен тест (p<0,0001) и на общото състояние на базата на въпросник, използван при пациентите с кардиомиопатии (p<0,0001) (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

5.2. Резултатите са по-добри при пациенти с NYHA клас I или II, което подкрепя извода, че tafamidis трябва да се започне възможно най-рано в хода на заболяването, когато клиничната полза относно прогресията на заболяването е най-голяма (Maurer MS, 2018). Понижение на общата смъртност спрямо плацебо с 64,4% е установена при пациенти клас I по NYHA, с 39.6% при клас II NYHA и с 16.2% при NYHA клас III.

За удобство на пациента е разработена капсулата tafamidis 61 mg свободна киселина, сравнима с доза tafamidis meglumine 80 mg (4 caps x 20 mg) със същия механизъм на действие и биологичен ефект. (Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, Wang Q, Riley S. The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Oct; 9(7):849-854. doi: 10.1002/cpdd.789. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196976; PMCID: PMC7754314.)

6. Клиничното изпитване с **tafamidis с две различни дозировки – 20 mg и 80 mg** е проведено в световен мащаб при пациенти с ATTRv-CM и ATTRwt-CM с продължителност 30 месеца. Първичната крайна цел за ефикасност показва значителни разлики между 264 пациенти, които са получавали tafamidis и 177 пациенти, които са получавали плацебо (p<0,001). Tafamidis се асоциира с по-ниска обща смъртност в сравнение с плацебо 78 (264) или 29,5% спрямо 76 (177) или 42,9% и по-нисък процент хоспитализации, свързани със сърдечно-съдови заболявания, с коефициент на относителен риск от 0,68 (0.48 спрямо 0,70 на година). На 30-ия месец лечението с tafamidis се асоциира с по-нисък процент на намаляване на разстоянието от 6-минутния тест с ходене (6-MWT) (p<0,001) и по-нисък процент на спад в резултата по KCCQ-OS (p<0,001).

6.1. В Long-term Extension Study (LTE) се сравнява tafamidis meglumin 20 mg (tafamidis 12.2 mg) с tafamidis meglumin 80 mg (tafamidis 61 mg). Анализът на резултатите от основното проучване и LTE по отношение на смъртност са в полза на по-високата доза – 30% релативно намаление на риска в сравнение с по-ниската доза на 51-ия месец. Tafamidis и в двете дозировки има профил на безопасност сравним с плацебо. (Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial

(ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021;23(2):277-285. doi:10.1002/ejhf.2027)

6.2. При сравняването на пациенти от различни класове по NYHA, при пациентите клас III по NYHA се наблюдава по-ниска смъртност спрямо пациентите на плацебо. Пациентите клас III по NYHA показват повишен риск от хоспитализация. Това се дължи вероятно на повишената преживяемост, защото тези болни се нуждаят от по-чести хоспитализации.

6.3. При сравняване на двете дози 20 mg спрямо 80 mg по отношение на ефикасност, по-високата доза показва по-голям ефект върху смъртността. Не са открити сигнали, свързани с безопасността при която и да е от двете дози. Консенсусните препоръки от 2022 г. потвърждават, че tafamidis 61 mg (80 mg tafamidis meglumin) е одобрена опция за лечение на ATTRv-CM и ATTRwt-CM.

В заключение, tafamidis е лекарствен продукт с доказана в клинични проучвания ефикасност, с благоприятен профил на безопасност, лесен за употреба както от страна на пациентите, така и на медицинските специалисти. Това е единственото одобрено лечение за ATTRv-CM и ATTRwt-CM. Tafamidis е препоръчвана опция за лечение на пациенти с ATTR-PN в ранен стадий на заболяването.

• Patisiran

Patisiran е малка интерфериращa РНК, която свързва кодиращи зони на TTP 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, гадене и свързани с инфузиите. Смъртността е сходна в двете групи.

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

Липсват директни сравнителни клинични проучвания за ефекта от лечение с Patisiran и Tafamidis до момента. Наскоро е проведено и публикувано индиректно сравнение на ефикасността на лечението на Patisiran и Tafamidis, като е приложен стандартния метод по двойки на Bucher 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 Norforlk QoL-Diabetic Neuropathy (QoL-DN), NIS-LL отговора и mBMI спрямо плацебо. Анализът на данните за пациентите, които са в първи стадий на ФАП, лекувани с Patisiran, 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 сътр., 2019).

• Vutrisiran

Vutrisiran е двойноверижна малка интерфериращa рибонуклеинова киселина (siRNA), която е специфично насочена към вариантен и див тип транстиретин (TTR) информационна РНК (mRNA). Чрез естествен процес, наречен РНК интерференция (RNAi), Vutrisiran причинява каталитично разграждане на TTR mRNA в хепатоцитите на черния дроб, което води до намаляването на серумните нива на TTR протеина от вариантен и див тип.

Vutrisiran е показан за лечението на наследствена транстиретин-свързана амилоидоза (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR) при възрастни пациенти с полиневропатия стадий 1 или стадий 2. Vutrisiran 25 mg инжекционен разтвор, в предварително напълнена спринцовка за подкожно приложение. Препоръчителната доза е 25 mg, прилагана чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 3 месеца.

При многократно прилагане на 25 mg веднъж на всеки 3 месеца, средното понижение на серумния TTR след 9 и 18 месеца лечение е съответно 83% и 88%. Понижения на TTR са наблюдавани независимо от генотипа (V30M или не-V30M), предходна употреба на TTR стабилизатор, тегло, пол, възраст или раса.

Ефикасността на Vutrisiran е проучена в глобално, рандомизирано, открито клинично проучване (HELIOS-A) при възрастни пациенти с hATTR амилоидоза с полиневропатия. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:1 да получават 25 mg Vutrisiran (N=122) подкожно веднъж на всеки 3 месеца или 0,3 mg/kg Patisiran (N=42) интравенозно веднъж на всеки 3 седмици. Периодът на лечение в проучването е в продължение на 18 месеца с два анализа в Месец 9 и Месец 18. Оценките на ефикасността са въз основа на данните от рамото с Vutrisiran от проучването в сравнение с външна плацебо група (плацебо рамото от фаза 3 на проучването APOLLO), съдържаща подобна популация пациенти с hATTR амилоидоза с полиневропатия.

Въпреки че лечението с Vutrisiran и Patisiran използва различни платформи за доставяне на РНК, то показва съизмерима редукция на серумния транстиретин, а също сравнима ефикасност на повлияване на полиневропатията, измерена чрез mNIS+7 и 10 мин. Тест за ходене, и в подобрение на качеството на живот, измерено чрез Norfolk QOL-DN на 18-я месец. Предимство на лечението с Vutrisiran пред лечението с Patisiran, че то се прилага подкожно на 3 месеца, докато лечението с Patisiran се прилага интравенозно с 4 часова инфузия с мониторинг на сърдечна дейност на всеки 3 седмици в здравно заведение.

По отношение на безопасността на медикамента, по време на 18-месечния период на лечение в HELIOS-A, най-често възникващите нежелани реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с Vutrisiran, са болка в крайниците (15%) и артралгия (11%). Други чести нежелани реакции са диспнея и реакции на мястото на инжектирането и образуване на синини, еритем,

болка, сърбеж и затопляне. Те са били леки, преходни и не са довели до прекратяване на лечението.

Лечението с Vutrisiran е одобрено от EMA на 15 септември 2022 г.

• Inotersen – лечение, основано на понижение на транстиретина

Inotersen е антисенс нуклеотидна терапия, която супресира експресията на дивия тип транстиретин и мутантните 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 TTP 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 тромбоцитопения и гломерулонефрити, изискващ повишено мониториране за ранно установяване на тези странични ефекти (Kristen A. и сътр., 2019)

• Diflunizal

Diflunizal е генерично, нестероидно, антивъзпалително средство, което се използва като тетрамерен стабилизатор. Въпреки че не е одобрено за приложение при хередитарната TTPA 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, тромбоцитопения. Лечението е противопоказано при сърдечна и бъбречна недостатъчност. И тъй като сърдечното засягане е често при хередитарната TTPA, приложението на Diflunizal е ограничено (Kristen A. и сътр., 2019).

XI. РЕЗЮМЕ И ПЕРСПЕКТИВИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ATTR АМИЛОИДОЗАТА СПОРЕД СЪВРЕМЕННИТЕ ПРЕПОРЪКИ 2022 Г.

Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis (Amyloid The Journal of Protein Folding Disorders; https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838)

Възможностите за повлияване на ATTR амилоидозата са заложени в нейната патофизиология. Трите терапевтични стълба са: TTR нокаут механизъм, стабилизиране на TTR и отстраняване на амилоида. Първите два стълба включват пет модифициращи заболяването терапии от клиничната практика, чернодробна трансплантация, tafamidis, inotersen, patisiran и vutrisiran за ATTRv полиневропатия и само една – tafamidis и при ATTR кардиомиопатия (препоръки на международното дружество за амилоидоза от 2022 г.).

Препоръки за лечението на наследствена TTP амилоидоза (препоръки на международното дружество за амилоидоза от 2022 г.):

В идеалния случай ATTR амилоидозата трябва да се лекува веднага щом се диагностицира началото на заболяването, за да се постигне най-добър терапевтичен отговор и да се предотврати значително органно увреждане. Липсата на директни сравнителни проучвания между ефективните терапии затруднява избора на най-добрата терапия.

- Пациентите с чиста невропатия трябва да бъдат лекувани или с tafamidis (в ранен стадий 1 на заболяването), или с patisiran, vutrisiran или inotersen генни заглушители (в стадий 1 и 2), според преценката на лекаря и критериите на местните здравни власти.

Ниво на доказателственост II, степен на препоръка A

- Пациенти със смесен фенотип, невропатия и кардиомиопатия (определени според доказателство за сърдечно засягане чрез ехокардиография с дебелина на стената на междукамерната преграда в края на диастолата > 12 mm), могат да бъдат лекувани с tafamidis, тъй като това е единственото лекарство, одобрено за лечение на кардиомиопатия. *Ниво на доказателственост II, степен на препоръка A*

Въпреки това, при пациенти със смесен фенотип, лекарите могат да предпишат генен заглушител въз основа на обосновка и косвени, макар и не официално потвърдени доказателства за полза.

- Може да се обмисли употребата на diflunisal извън показанията (off-label), ако не са налични други опции.

Ниво на доказателственост II, степен на препоръка A

- Пациентите с изолирана кардиомиопатия трябва да бъдат лекувани с tafamidis

Ниво на доказателственост II, степен на препоръка A

- Мултидисциплинарната поддържаща терапия е от съществено значение

Ниво на доказателственост IV, степен на препоръка D

Очаква се комбинацията от стабилизатори на TTR и генни заглушители да бъде синергична. Въпреки това, няма изпитвания в подкрепа на тази комбинация, а като се има предвид и високата цена на повечето от тези лекарствени продукти, се препоръчва да се проучи ефикасността на комбинацията в рамките на контролирано клинично изпитване.

Няколко изпитвания фаза III са близо до приключването и скоро се очакват нови одобрения на лекарствени продукти с нови показания. Това ще промени терапевтичните възможности и препоръки.

Имайки предвид международно одобрените ръководства за лечение на хередитарната транстиретинова амилоидоза, ние препоръчваме:

Пациентите с чиста невропатия трябва да бъдат лекувани или с tafamidis (в ранен стадий 1 на заболяването), или с patisiran, vutrisiran или inotersen генни заглушители (в стадий 1 и 2), според преценката на лекаря и критериите на местните здравни власти.

Пациенти със смесен фенотип, невропатия и кардиомиопатия (определени според доказателство за сърдечно засягане чрез ехокардиография с дебелина на стената на междукамерната преграда в края на диастолата > 12 mm), могат да бъдат лекувани с tafamidis, тъй като това е единственото лекарство, одобрено за лечение на кардиомиопатия, като при преобладаващ сърдечен фенотип препоръчителната доза е 61 мг.

Въпреки това, при пациенти със смесен фенотип, лекарите могат да предпишат генен заглушител въз основа на обосновка и косвени, макар и не официално потвърдени доказателства за полза.

Пациентите с изолирана кардиомиопатия трябва да бъдат лекувани с tafamidis, като препоръчителната доза е 61 mg.

XII. СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ.

1. Симптоматично лечение при неврологично засягане.

Симптоматичното лечение при неврологичното засягане цели повлияване на невропатната болка, която е налице при някои от болните, както и на парестезиите, които са по-чести. Използват се антиконвулсанти като Gabapentin (в доза от

1 200 mg до 2 400 mg) и Pregabalin (в доза от 150 mg до 300 mg) или антидепресанти като Duloxetine (в 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-блокерите 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-блокерите могат да се използват внимателно за контрол на сърдечната честота. Дори при наличие на систолна дисфункция, няма данни че бета-блокерите, ACE инхибиторите и АРБ подобряват прогнозата при сърдечна амилоидоза; обратно могат да доведат до хиподебитно 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. Amiodaron е средство на избор за поддържане на синусов ритъм при пристъпно предсърдно мъждене, като не трябва да се забравят страничните му ефекти върху белия дроб, щитовидната жлеза и др. При данни за предсърдно мъждене, пациентите са показани за антикоагулантно лечение с цел профилактика на емболичен мозъчен инсулт. 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 a 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 и 2 или повече междинни хранения. Желателно е да се избягват пикантни храни и подправки, пържени и много груби или твърди храни (напр. дюля), 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 пюрета. Трябва да се избягват мазни храни и 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 да увеличи приема им. При гадене и повръщане помага приемът на препечен хляб и печени картофи, както и чай от джинджифил 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/дн. или lansoprazole 30 mg/дн.); H_2-блокери като ranitidine 300 mg/дн. или famotidine 20-40 mg/дн., алгинати и антиацидни (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 тежките 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, duspathaline, 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 прием на пробиотици, например enterol 2 пъти по 2 табл. дневно. 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), омек-

чаващи изпражненията (сърфактанти – натриев или калциев докузат, phosphosoda enema), стимулиращи перисталтиката (контактни – сена, бизакодил, зехтин, сушени сливи, роза; Ispaghula, husk, cascara), осмотични лаксативи (лактулоза, манитол, глицерин, Polyethylene glycol), пробиотици и други или клизми/енеми с готови разтвори. Най-подходящ е постоянният прием на лактулоза в обичайна доза от 15-30 ml до 60 ml еднократно дневно сутрин, псилиум и полиетилен гликол. Осмотично активните вещества, напр. полиетилен гликол, който при мета-анализ има подобър 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 (Kreon 20-40 000 E дневно по време на хранене) и мастно- разтворими витамини (A, E, Д и K), особено витамин D и калций, водноразтворими витамини от групата B, особено B12, електролити, магнезий, висококалорични, богати на белтъци, ентерални храни, вливане на хуманалбумин при тежка хипоалбуминемия. Ентералното хранене, вкл. през назогастрална сонда и гастростома е за предпочитане пред парентералното хранене.

Поради повишения риск от остеопороза и костни фрактури, най-често в резултат на малабсорбция, освен вит. 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 прилагат 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 хередитарната ТТРА може да имат и надбъбречна недостатъчност, която води до гадене, повръщане, слабост и ортостатична хипотония. Обикновено се наблюдава добър отговор от заместителната терапия с hydrocortisone.

XIII. 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 вкъщи са:

- Самомасаж
- Различни тъкани – 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.



Препоръчително е още след диагностицирането да бъде изработена рехабилитационна програма на пациента за да могат превантивно да се забавят настъпващите промени. Програмата трябва да бъде съобразена с възрастта на пациента и с физическите му възможности.

XIV. 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 СИМПТОМНИТЕ НОСИТЕЛИ.

Целева група на скрининговата програма са преките родственици на диагностицираните болни от 135 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 фамилиите, както и подробна информация за заболяването на 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.

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 2014-2023 г. са изследвани над 1100 лица, като са диагностицирани 250 болни с хередитарна ТТРА от 135 засегнати фамилии. Идентифицирани са над 120 асимптомни носители

XV. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА АСИМПТОМНИТЕ НОСИТЕЛИ.

Тестовете и изследванията, които се използват за проследяване на носителите на TTR 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 образоват 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 хередитарната TTR амилоидоза (Conceicao I. и сътр., 2019):

Невропатни симптоми	**Невропатни признаци**
Позитивни сензорни симптоми	*Увреждане на тънките влакна*
Спонтанна болка	Загуба на усета за болка
Изгаряща болка	Загуба на температурен усет
Остра болка	Алодиния
Пароксизмална болка	Хипералгезия
Провокирана болка	
Алодиния	*Увреждане на дебелите влакна*
Парестезии	Загуба на усета за допир, ставномускулния и вибрационния усет
Синдром на неспокойните крака	липсващи сухожилни рефлекси
Негативни сензорни симптоми	мускулна слабост
Сензорни дефицити	двустранен карпал тунел синдром

Автономни симптоми	**Очни симптоми и признаци**
Сексуална дисфункция	Помътняване на стъкловидното тяло с постепенно намаление 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 левокамерна недостатъчност: белодробен едем
Ортопнея	Признаци на деснокамерна недостатъчност: отоци на краката
Синкопи	Предсърдно мъждене, синоатриален блок, атриовентрикуларен блок
Палпитации	
Белодробен едем	Повишена дебелина на лявата и дясната камера, 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	Ортопнея и синкопи

Клиничното проследяване включва неврологично изследване, вкл. и скалата Neuropathy Impairment Score (NIS), електроневрография, симпатиков кожен отговор и количествено сензорно тестуване. Тестовете за оценка на автономните функции включват постурално мониториране на кръвното налягане, судомоторен тест и вариабилност 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 хередитарна 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 резултати от потвърждаващи изследвания в отсъствие на клинични симптоми (Conceicao 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 (Conceicao I. и сътр., 2019).

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

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

	Дясно								Ляво							
Краниални нерви	**0**	**1**	**2**	**3**	**3.25**	**3.50**	**3.75**	**4**	**0**	**1**	**2**	**3**	**3.25**	**3.50**	**3.75**	**4**
n. oculomotorius																
n. abducens																
Лицева слабост																
Слабост на небцето																
Слабост на езика																
Мускулна слабост																
Дихателна																
Флексия в шията																
Абдукция в раменната става																
Флексия в лакътна става																
m. brachioradialis																
Екстензия в лакътна става																
Флексия в киткова става																
Екстензия в киткова става																
Флексия пръсти																
Разперване на пръстите																
Абдукция на палеца																
Флексия в тазобедрена става (ТЗБС)																
Екстензия в ТЗБС																
Флексия в колянна става																
Екстензия в коленна става																
Флексия в глезенна става																
Екстензия в глезенна става																
Флексия на палеца на крака																
Екстензия на палеца на крака																

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						