

De komplexa transtyretinamyloidossjukdomarna

Per Westermark

Tillsammans med Ole Suhr och medarbetare har vi fortsatt vårt arbete med att försöka förstå de variationer som finns mellan patienter som har svensk FAP (numera vetenskapligt i allmänhet kallad ärftlig (hereditär) ATTR V30M amyloidos). Vi har, som känt, kunnat visa att det finns två ganska väl skilda former av svensk ATTR V30M (aminosyra metionin i stället för valin i position 30 av transtyretin) amyloidos där den ena ger sjukdom i tidigare ålder ("early onset", typ B) och den andra, typ A, oftast inte visar sig förrän efter 50-årsåldern ("late onset"). De två typerna skiljer sig åt genom att typ A innehåller proteinfragment medan typ B endast har hela TTR-molekyler i fibrillerna. Vi har utarbetat en metod att skilja de två formerna åt med hjälp av en biopsi från underhudsfettvävnad där vi extraherar protein från biopsin och sedan tillämpar en elektroforetisk metod kombinerad med speciella antikroppar. Det är viktigt att kunna bestämma vilken form en person har då sjukdomsutvecklingen är olika. Typ A har således en tendens att ge upphov till massiva hjärtinlagringar och vid denna typ är levertransplantation inte lämplig.

FAP typ A liknar mycket den form av ATTR-amyloidos, som förekommer hos äldre och där ingen känd ärftlighet föreligger. Här är det vanligt transtyretin ("vild-typ") som bygger upp fibrillen. Exakt hur vild-typs-ATTR-amyloidos och typ A av hereditär amyloidos är besläktade är inte känt men mycket talar för att mekanismerna vid deras uppkomst är likartade. Fibrillerna ser likadana ut och skiljer sig starkt från dem vid typ B av FAP. En del av vårt arbete är inriktat på att klarlägga hur bildandet av dessa två fibrilltyper sker.

Typ A fibriller finns alltså både vid vild-typs-ATTR amyloidos och vid en form svensk ATTR V30M amyloidos (FAP). Vid båda dessa typ A former förekommer karpaltunnelsyndrom (tillklämning av en nerv i handloven) eller lumbal spinal stenosis (tillklämning av nerver som går ut från ryggmärgen i ländrygg). Dessa fenomen kan bero på att typ A-fibriller har en tendens att bildas och inlagras i kollagen bindväv (tät bindväv i t.ex. ligament). Lumbal spinal stenosis är inte ovanligt och vi bedriver sedan några år en studie med frågeställningen om tillståndet, åtminstone hos en del patienter är ett tidigt tecken till generell ATTR-amyloidos med risk för hjärtinlagringar. Eftersom det finns ett flertal mediciner mot ATTR amyloidos under utveckling och tidig diagnos blir allt viktigare, är detta en potentiellt viktig undersökning. I en stort upplagd studie undersöker vi förekomst av ATTR amyloid i material från det gula ligamentet, som tagits bort i samband med operation för lumbal spinal stenosis vid Stockholm Spine Centre. Patienter med rikliga ATTR amyloidinlagringar erbjuds sedan undersökning av hjärta med en rad olika metoder. Vi har nu i det närmaste avslutat insamling av prover (från 250 patienter) och identifierat 37% med amyloidinlagringar av transtyretinnatur. 17% hade utpräglade inlagringar och av dessa har nu drygt 20 hjärtundersökts men resultaten är ännu inte sammanställda (kardiolog: Per Eldhagen, Karolinska sjukhuset). Detta är en kostsam studie för vilken vi också fått stöd från Pfizer.

När det gäller hjärtengagemang uppför sig typ A och typ B ATTR V30M amyloidos nästan som två olika sjukdomar. Skillnader finns troligen också vad beträffar andra organ. I en ännu så länge preliminär studie har vi funnit att njurinlagringar och njursymtom är olika. Patienter med typ B kan få inlagringar i njurarnas kärlnystan (glomeruli) vilket kan leda till att protein läcker ut i urinen. Detta ses inte vid typ A där det emellertid kan finnas amyloid i njurarnas papiller. Denna studie kommer att utökas.

Vi är fortsatt imponerade av det arbete som föreningarna FAMY, FAMY Norrbotten och stiftelsen Amyl gör. Föreningarna är alldeles uppenbart föredömen utanför Sverige. Vi är glada för samarbetet och tacksamma för det ekonomiska stöd som vi fått för det fortsatta vetenskapliga arbetet.