



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



Κληρονομούμενη αμυλοείδωση TTR

Από τη σκοπιά του νευρολόγου

Γιώργος Κούτσης, Νευρολόγος
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας-Νευρογενετικής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Αθήνα, Μάρτιος 2018

Disclosures

- **Research funding from Teva, Genesis Pharma and Pfizer**
- **Honoraria and remuneration for advisory board participation and consultation services from Teva, Novartis, Genzyme and Genesis Pharma**
- **Travel grants from Teva, Novartis, Genesis Pharma and Merck-Serono**

Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- Θεραπευτικά δεδομένα
- Συμπεράσματα



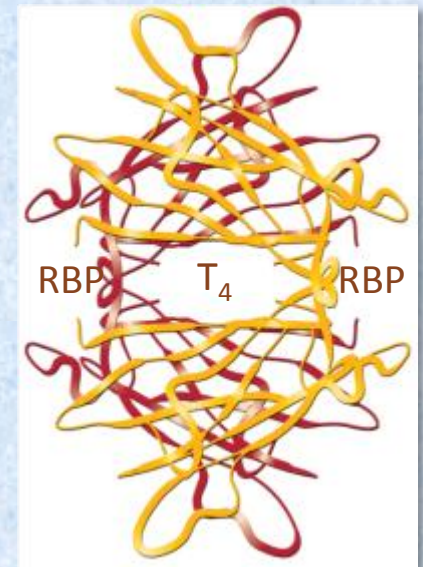
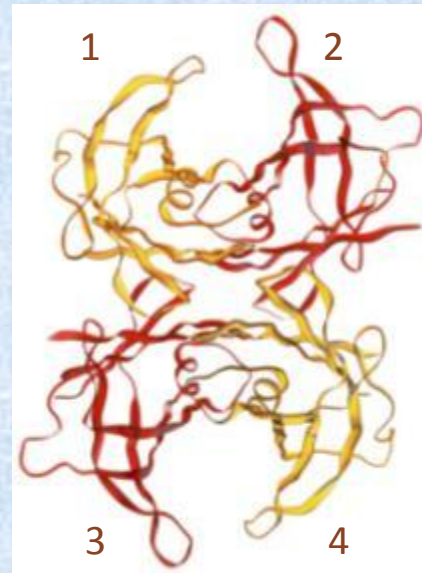
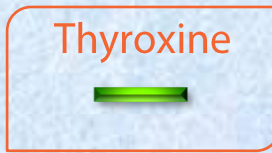
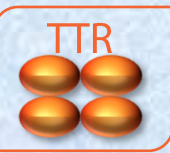
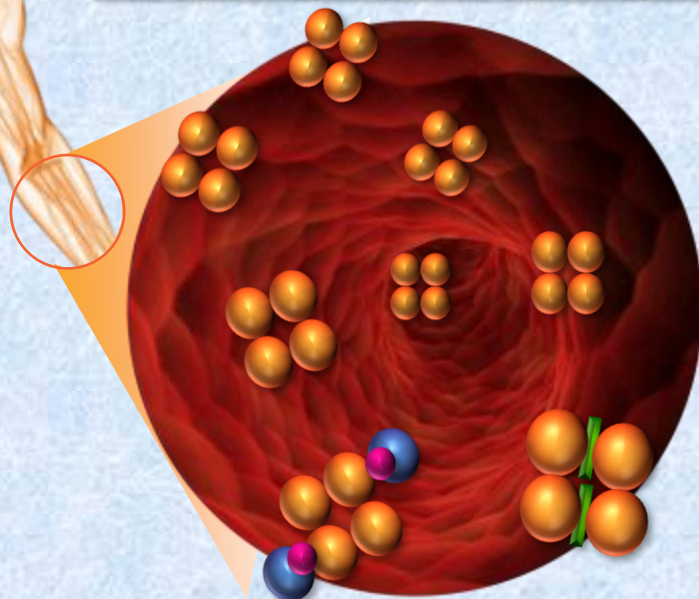
Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- Θεραπευτικά δεδομένα
- Συμπεράσματα

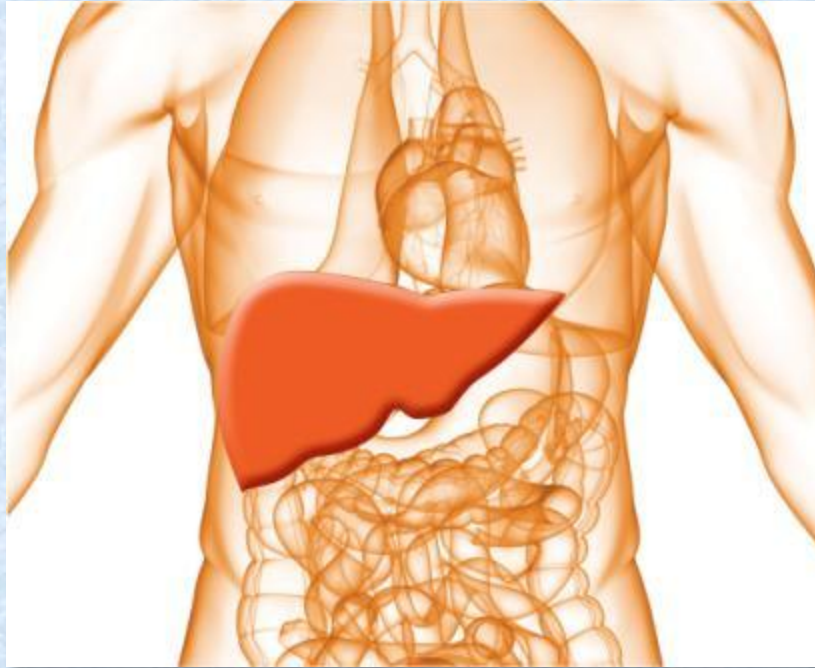


Τι είναι η τρανσθυρετίνη;

- ✓ Η τρανσθυρετίνη (προαλβουμίνη) είναι μια πρωτεΐνη μεταφοράς της θυροξίνης και της retinol-BP
- ✓ Πεπτίδιο 127 αμινοξέων
- ✓ Έχει ομοτετραμερή τεταρτοταγή μορφή

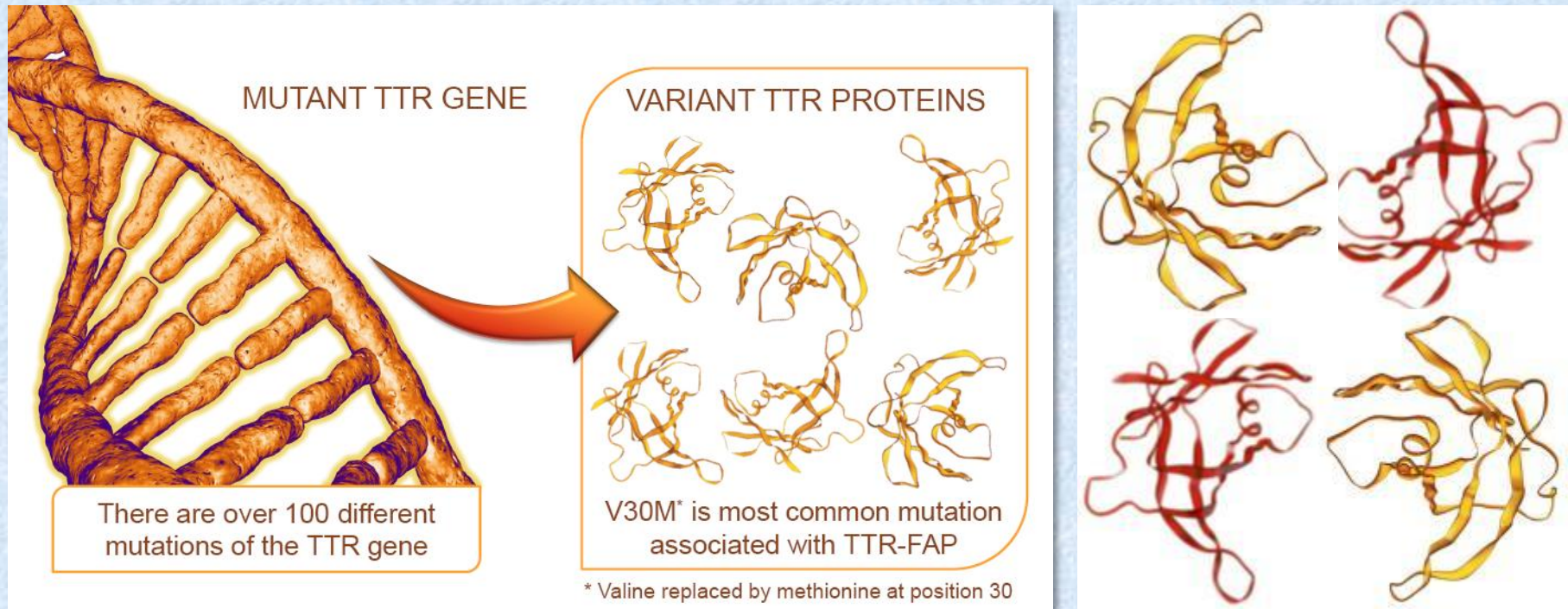


Η τρανσθυρετίνη παράγεται στο ήπαρ



- ✓ 95% της τρανσθυρετίνης παράγεται στο ήπαρ
- ✓ <5% παράγεται στο χοριοειδές πλέγμα και το αμφιβληστροειδικό χρωστικό επιθήλιο

Γενετικές μεταλλάξεις οδηγούν σε παραλλαγμένες μορφές τρανσθυρετίνης



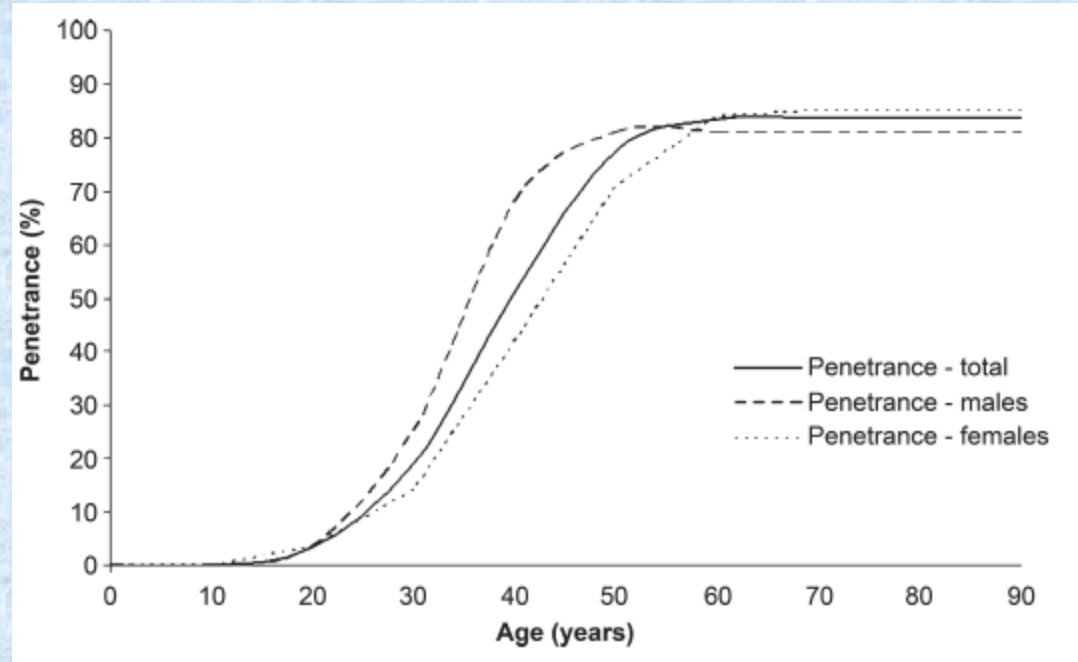
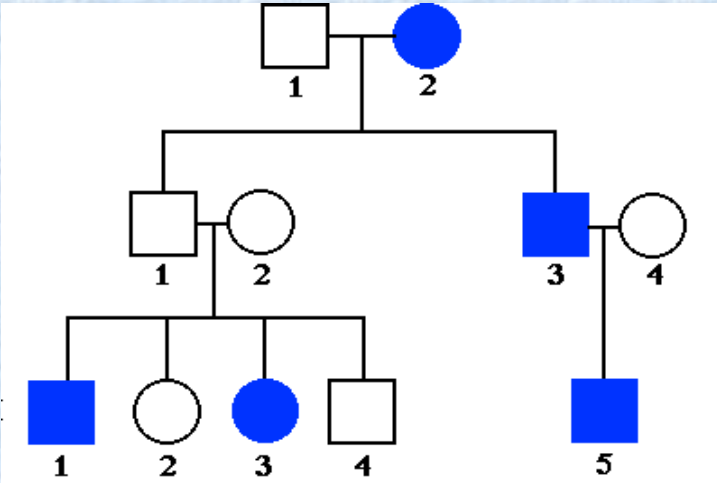
- ✓ **Μεταλλαγές του γονιδίου *TTR* οδηγούν στην αποσταθεροποίηση της τετραμερούς τρανσθυρετίνης**
- ✓ **Η αποσταθεροποίηση του τετραμερούς οδηγεί σε λανθασμένη αναδίπλωση και συσσώρευση των αμυλοειδικών ινιδίων**

Σημειακές μεταλλάξεις στο *TTR*

- Πάνω από 120 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου *TTR*
- Χαρακτηρίζονται από διαφορετική γεωγραφική κατανομή, βαθμό αμυλοειδογένεσης και προδιάθεση οργάνων

Variant	Details
<i>Val30Met</i>	➤ Val30Met: 50% όλων των διαγνώσεων
<i>Thr60Ala</i>	<ul style="list-style-type: none">• First identified in north-west Ireland and is found in Irish and Irish-American patients• Causes late-onset systemic amyloidosis with cardiac, and sometimes neuropathic involvement
<i>Leu58His</i>	<ul style="list-style-type: none">• First identified in Germany• Has spread throughout the United States• Typically affects the carpal ligament and nerves of the upper extremities
<i>Val122Ileu</i>	<ul style="list-style-type: none">• Carried by 3.9% of African Americans and over 5% of the population in some areas of West Africa• Appears to be the most common amyloid-associated <i>TTR</i> variant worldwide• Associated with the risk of late-onset cardiac amyloidosis• Patients do not usually have peripheral neuropathy

Κληρονομικότητα TTR αμυλοείδωσης



Αυτοσωματικός επικρατής

Toxic gain-of-function

- Η κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση εμφανίζει μειωμένη διεισδυτικότητα
- Μέλη της οικογένειας μπορεί φέρουν τη μετάλλαξη χωρίς να εμφανίζουν τα συμπτώματα
- Η διεισδυτικότητα διαφέρει τόσο με τη χώρα καταγωγής όσο και με τον τύπο της μετάλλαξης

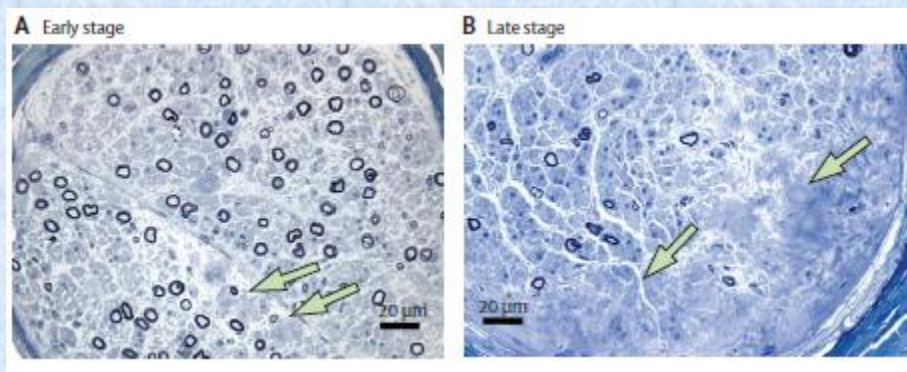
Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- **Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)**
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- Θεραπευτικά δεδομένα
- Συμπεράσματα



Η κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση

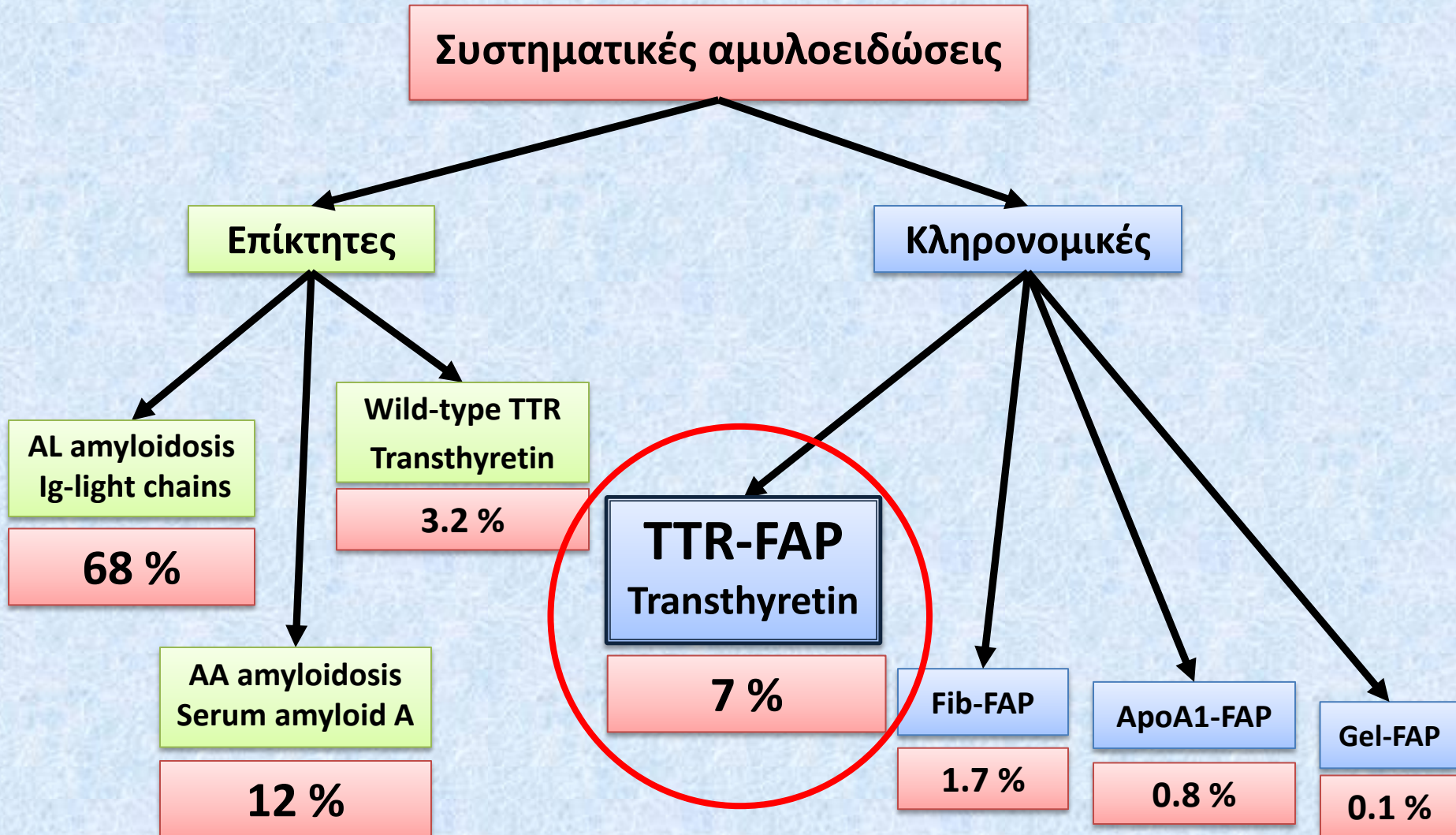
- Η συχνότητα της κληρονομούμενης TTR αμυλοείδωσης σε μη-ενδημικές περιοχές είναι $<1/100.000$
- Εκφράζεται με 3 κύριους φαινοτύπους:
 - ✓ Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
 - ✓ Οικογενής αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια (FAC)
 - ✓ Οικογενής λεπτομηνιγγική αμυλοείδωση



Familial amyloid polyneuropathy (FAP)

- Αποτελεί το συχνότερο φαινότυπο της κληρονομούμενης TTR αμυλοείδωσης
- Πρώτη περιγραφή: Andrade το 1952 (Portugal)
- Μοριακή ταυτοποίηση TTR-FAP Val30Met: 1984
- Διαπιστωμένα clusters υψηλής συχνότητας εκτός Ελλάδας (μεταξύ αυτών όμως, Κύπρος)
- Από τις ελάχιστες κληρονομικές νευροπάθειες με αιτιολογική θεραπεία

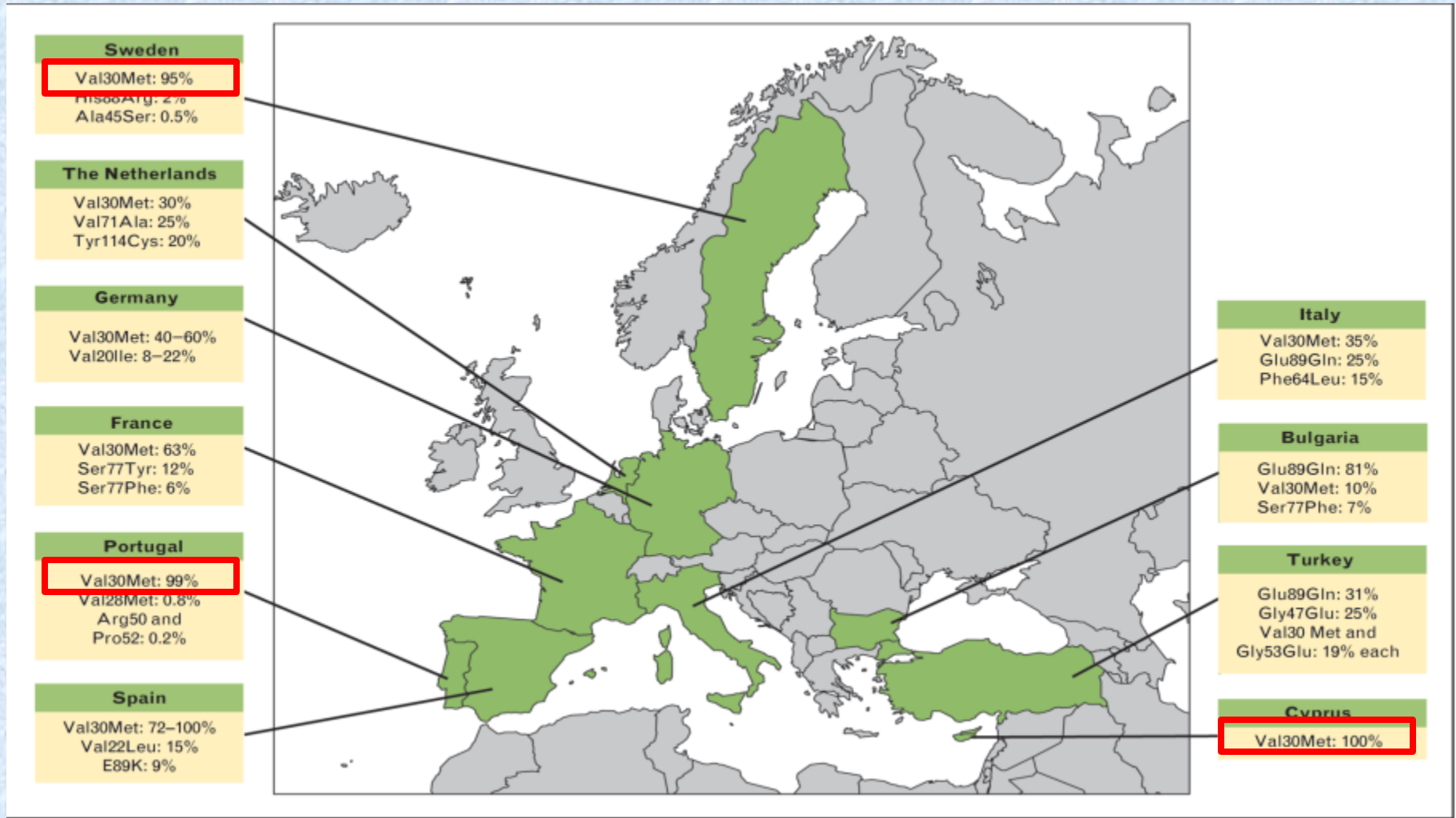
Η TTR αμυλοείδωση στο ευρύτερο πλαίσιο



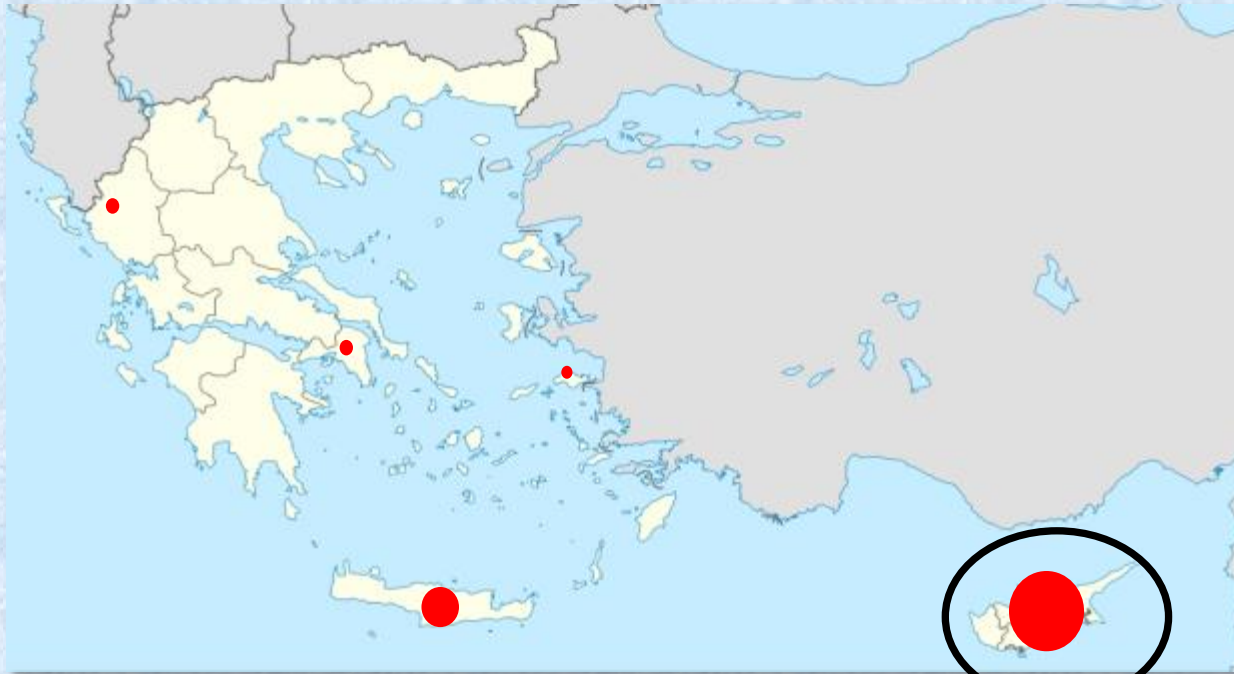
Γεωγραφική κατανομή της TTR-FAP



Γεωγραφική κατανομή των πιο συχνών μεταλλάξεων της TTR-FAP



Γεωγραφική κατανομή της TTR-FAP στην Ελλάδα και στην Κύπρο



- Η Κύπρος θεωρείται endemic region για Val30Met TTR-FAP (36 περιστατικά)
- Στην Κρήτη έχουν περιγραφεί 17 περιστατικά Val30Met TTR-FAP από 6 οικογένειες



Σύνοψη ομιλίας

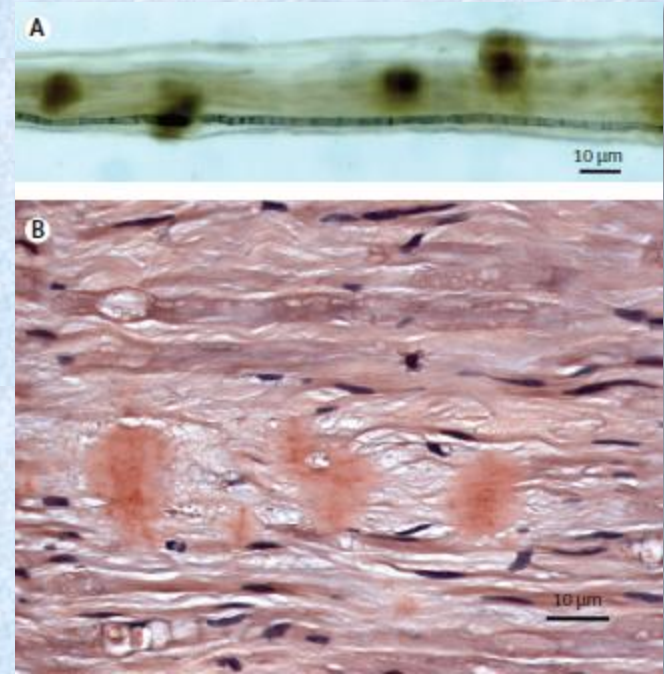
- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- **Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)**
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- Θεραπευτικά δεδομένα
- Συμπεράσματα



TTR-FAP (Val30Met): κλασική κλινική εικόνα

Early onset: < 50 years

- Έναρξη 30-35 ετών
- Δυσαισθησίες κάτω άκρων
- Θερμαναλγησία κάτω άκρων
- Δυσαυτονομία



Εναποθέσεις αμυλοειδούς στο ενδονεύριο σε TTR-FAP.

- Χρόνια συμμετρική μηκο-εξαρτώμενη αξονική αισθητικο-κινητική πολυνευροπάθεια (ΗΜΓ/ΚΤΑ-ΑΤΑ)
- Προσβολή λεπτών ινών και συμμετοχή αυτονόμου

TTR-FAP: νευροπάθεια και δυσαυτονομία

Νευροπάθεια

Εξέλιξη σε άνω άκρα

Μυϊκή ατροφία, αδυναμία, και
δυσχέρεια βάδισης

Η εκφύλιση εξελίσσεται σε
μεγαλύτερες εμμύελες ίνες

Απώλεια αισθητικότητας και
άλγος στα κάτω άκρα

Αισθητικοκινητική αξονική
εκφύλιση των μικρών εμμύελων
και αμύελων νευρικών ινών



Δυσαυτονομία

Ορθοστατική υπόταση

Εναλλασσόμενη
δυσκοιλιότητα και
διάρροια

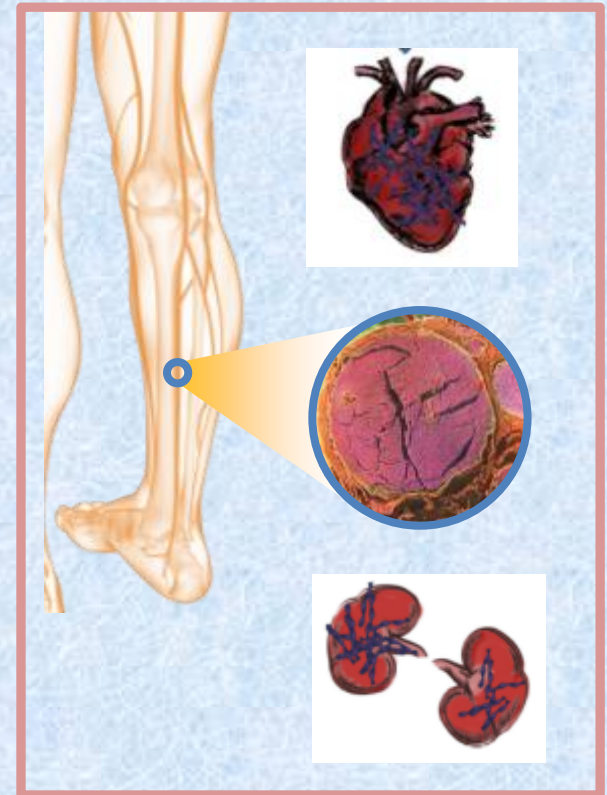
Στυτική δυσλειτουργία

➤ Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα ~10%

➤ Προσβολή ΚΝΣ πολύ σπάνια

TTR-FAP: εξω-νευρική προσβολή

- Απώλεια βάρους
- Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
- Αρρυθμίες και διαταραχές αγωγιμότητας
- Οφθαλμολογικές διαταραχές (θολερότητες υαλοειδούς σώματος, χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας)
- Νεφρικό σύνδρομο-ΧΝΑ



➤ Με την εξέλιξη προσβάλλονται άλλα συστήματα

TTR-FAP: εξέλιξη και στάδια της νόσου

Επιδείνωση της νόσου με διάρκεια επιβίωσης χωρίς θεραπεία ~ 10 έτη

Σημεία και συμπτώματα	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3
Κινητικά	Ήπια	Ήπια / μέτρια	Σοβαρά
Συμμετοχή των άκρων	Κάτω	Κάτω / Άνω	Κάτω / Άνω
Αυτόνομα	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρά
Δραστηριότητες της καθημερινής ζωής	Καμία/ ελάχιστη επίπτωση	Σημαντικές επιπτώσεις	Βαριές επιπτώσεις
Βάδιση	Δεν απαιτείται βοήθεια	Απαιτείται βοήθεια	Αναπηρικό αμαξίδιο/κλινήρης

- Οι υπάρχουσες θεραπείες έχουν ένδειξη στο 1^ο στάδιο της νόσου

TTR-FAP (Val30Met): παραλλαγή όψιμης έναρξης

- Σε μη-ενδημικές περιοχές η Val30Met TTR-FAP μπορεί να έχει όψιμη έναρξη (>50 έτη)
- Στις περιπτώσεις αυτές η κλινική εικόνα μπορεί να διαφέρει σημαντικά

Όψιμη έναρξη (>50 ετών)

- Μειωμένη διεισδυτικότητα (σπανιότερα θετικό OI)
- Προεξάρχει η επώδυνη νευροπάθεια
- Σπανιότερη η δυσαυτονομία (και ηπιότερη)
- Συχνά καρδιακά συμπτώματα
- Εξέλιξη ταχύτερη από την κλασσική

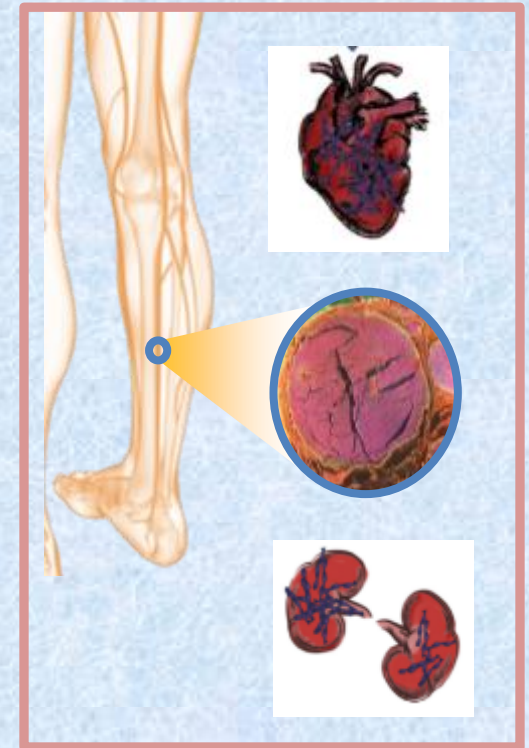
Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- **Υποψία και διάγνωση TTR-FAP**
- Θεραπευτικά δεδομένα
- Συμπεράσματα



Πότε υποπτευόμαστε TTR-FAP;

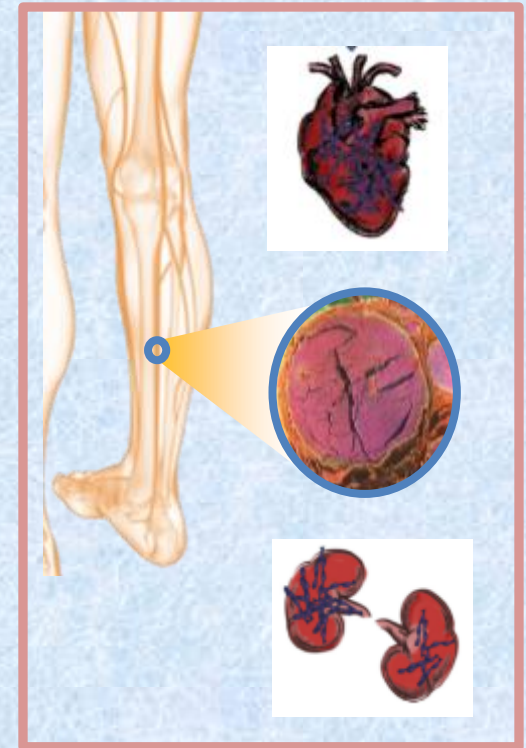
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό για νευροπάθεια
- Οικογενειακό ιστορικό 'επιπλεγμένης' νευροπάθειας
- Νευροπάθεια και δυσαυτονομία
- Καρδιακή-νεφρική συμμετοχή
- Επιπρόσθετο ΣΚΣ
- Προοδευτική επιδείνωση
- Βιοψία θετική για αμυλοειδές



➤ Προσοχή στη late-onset Val30Met TTR-FAP που συχνά δε συνοδεύεται από ιδιαίτερη δυσαυτονομία και όπου το ΟΙ μπορεί να είναι αρνητικό!

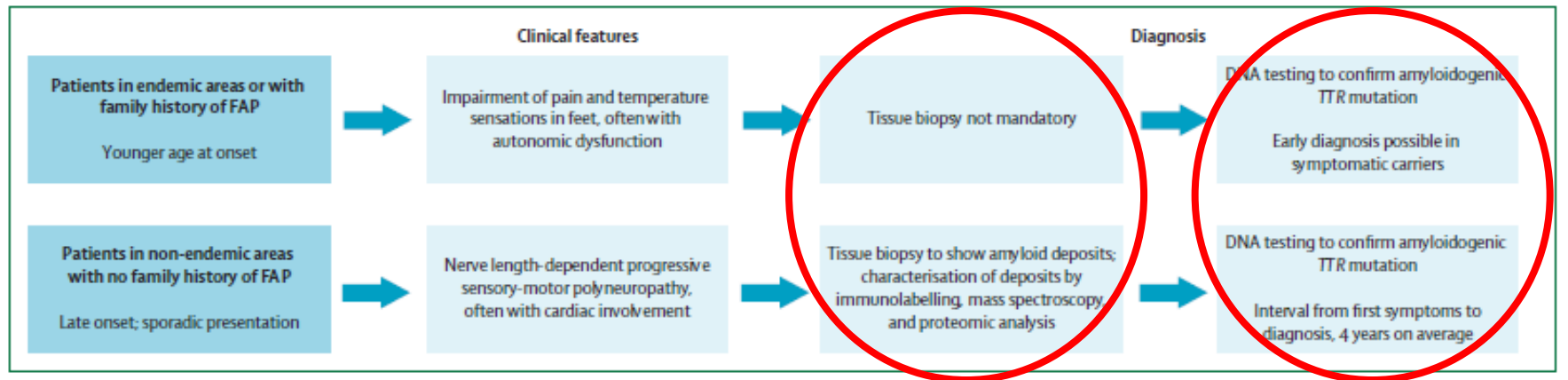
Διαφορική διάγνωση TTR-FAP

- **CIDP** (Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια)
- Διαβητική νευροπάθεια
- Νευροπάθεια σε AL αμυλοείδωση
- HSAN type 1 (*SPTLC1, RAB7A*)
- CMT2
- Ιδιοπαθής αξονική νευροπάθεια



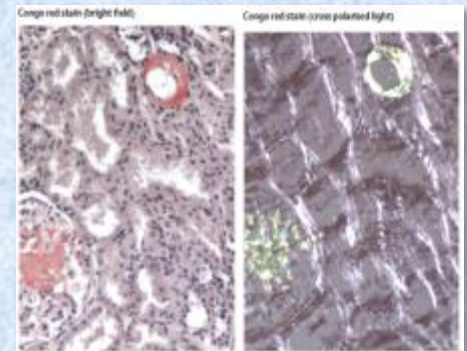
- Η FAP μπορεί να δώσει λευκωματοκυτταρικό διχασμό στο ENY
- Η FAP μπορεί ενίοτε να πληροί νευροφυσιολογικά κριτήρια CIDP

Διαγνωστική προσέγγιση

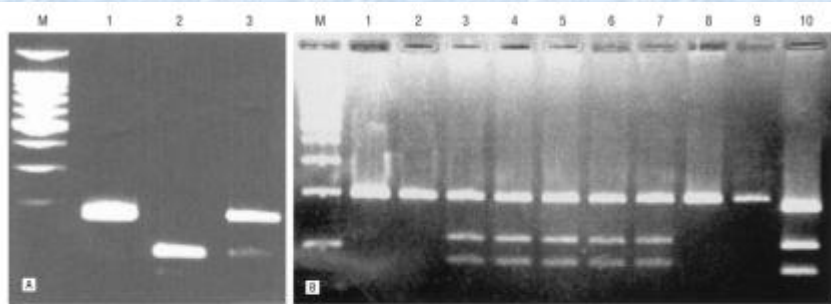


- Η παρουσία αμυλοειδούς πιστοποιείται με χρώση Congo-red σε βιοψία κοιλιακού λίπους, νεύρου, ορθού ή σιελογόνου αδένου
- Ο τύπος του αμυλοειδούς μπορεί να πιστοποιηθεί με ανοσοϊστοχημεία (TTR, SAA, IgG-κ or λ) και με laser microdissection και mass-spectroscopy

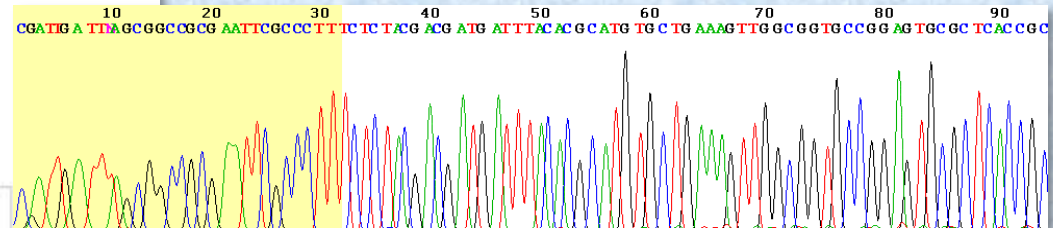
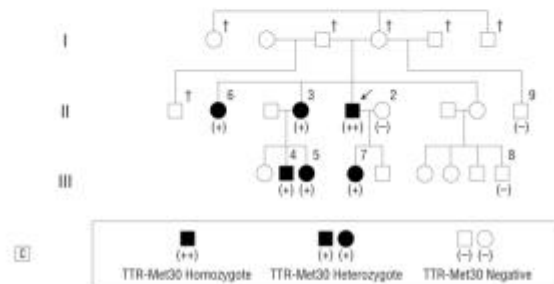
- ✓ Στη σποραδική FAP συνιστάται συνδυασμός βιοψίας και γενετικού ελέγχου
- ✓ Στην οικογενή FAP αρκεί ο γενετικός έλεγχος
- ✓ Αρνητική βιοψία δεν αποκλείει τη νόσο



Γενετικός έλεγχος



➤ 2 στάδια μοριακού ελέγχου



- ✓ Πρώτα γίνεται εστιασμένος έλεγχος για Val30Met (RFLP-sequencing)
- ✓ Στη συνέχεια προχωράμε σε αλληλούχιση όλου του γονιδίου (Sanger sequencing of *TTR* gene)

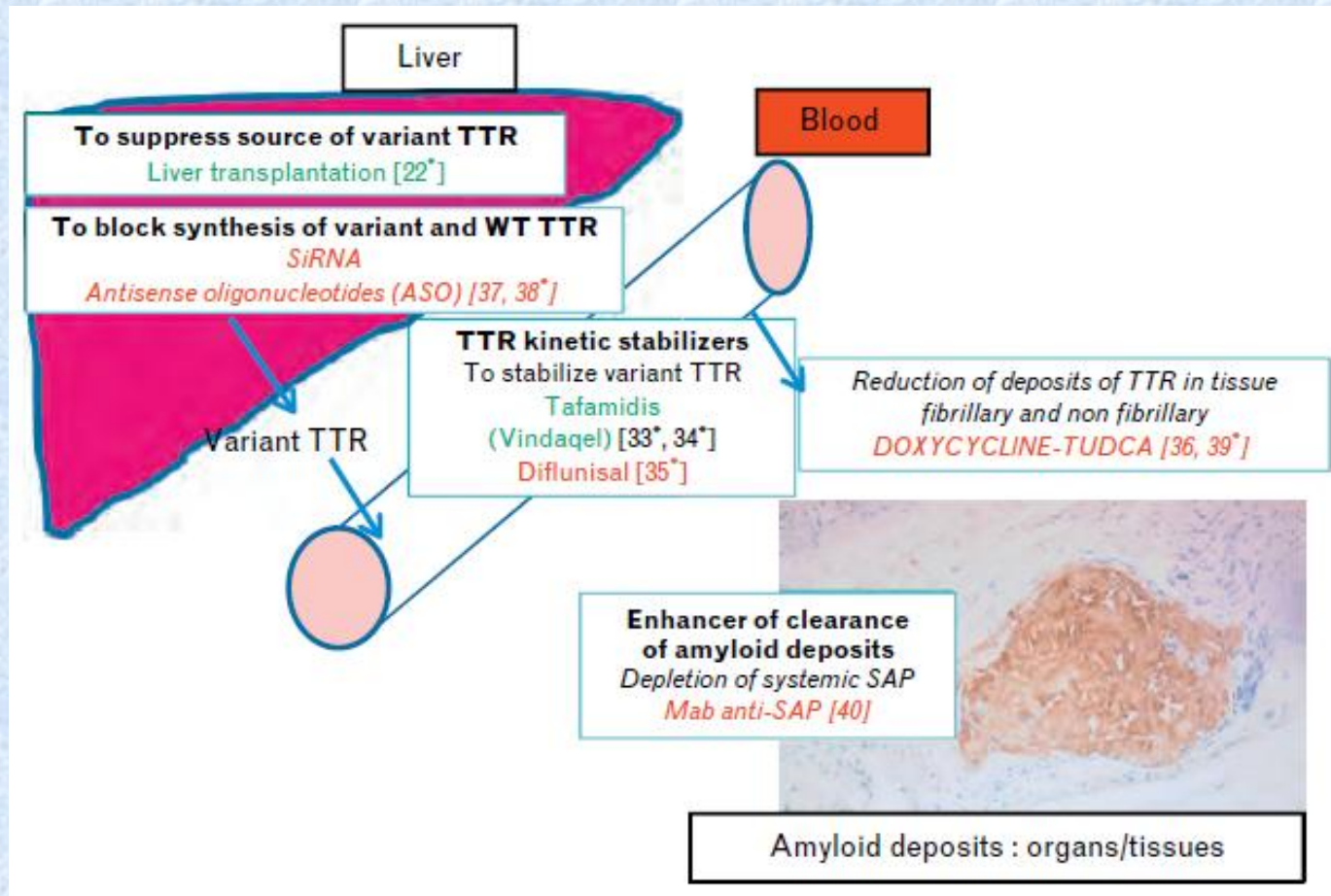
➤ Από τον 10/2017 πλήρης μοριακός έλεγχος στη Μονάδα Νευρογενετικής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- **Θεραπευτικά δεδομένα**
- Συμπεράσματα

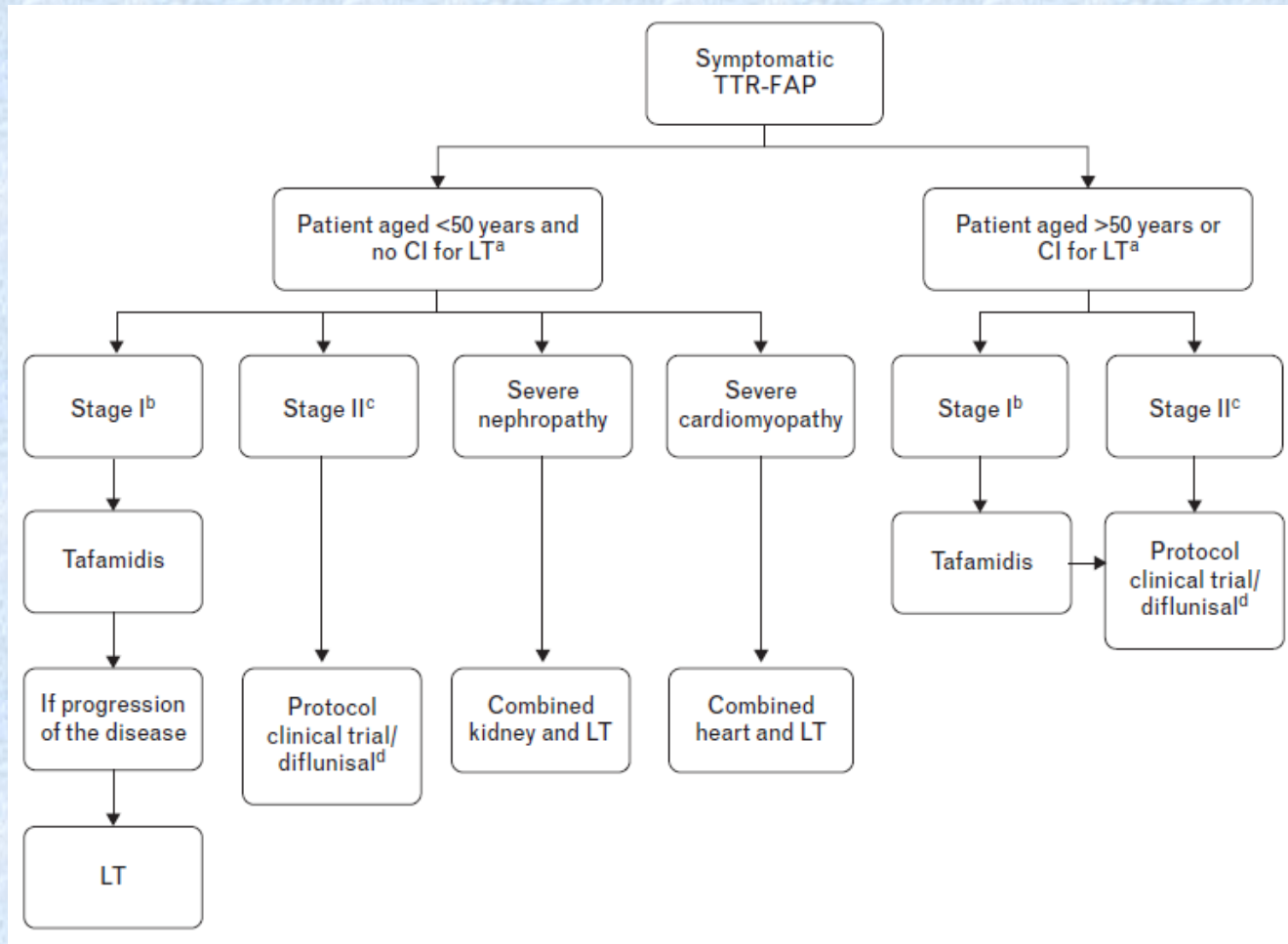


Επισκόπηση θεραπευτικών δεδομένων



- ✓ Η κλασική νοσοτροποποιητική θεραπεία: μεταμόσχευση ήπατος
- ✓ Η νέα εγκεκριμένη νοσοτροποποιητική θεραπεία: tafamidis

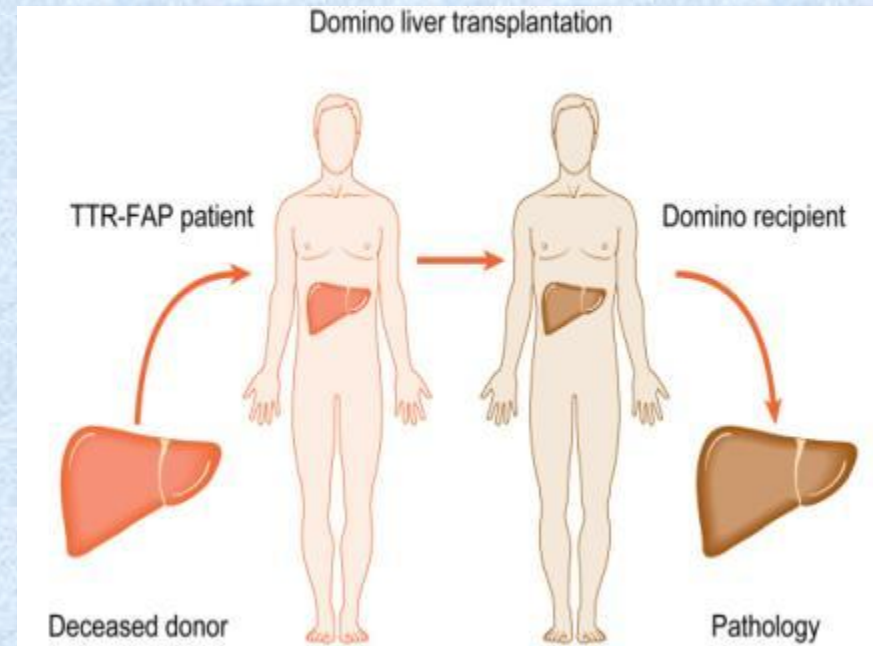
Τα Ευρωπαϊκά guidelines (2016)



➤ Το Ευρωπαϊκό δίκτυο της TTR-FAP εξέδωσε πρόσφατα οδηγίες

Μεταμόσχευση ήπατος

- ✓ Χρησιμοποιείται από το 1990
- ✓ Δεν εμποδίζει την ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας
- ✓ Συνιστάται για το στάδιο 1
- ✓ 10-ετής επιβίωση: 74% σε Val30Met έναντι 44% σε μη-Val30Met

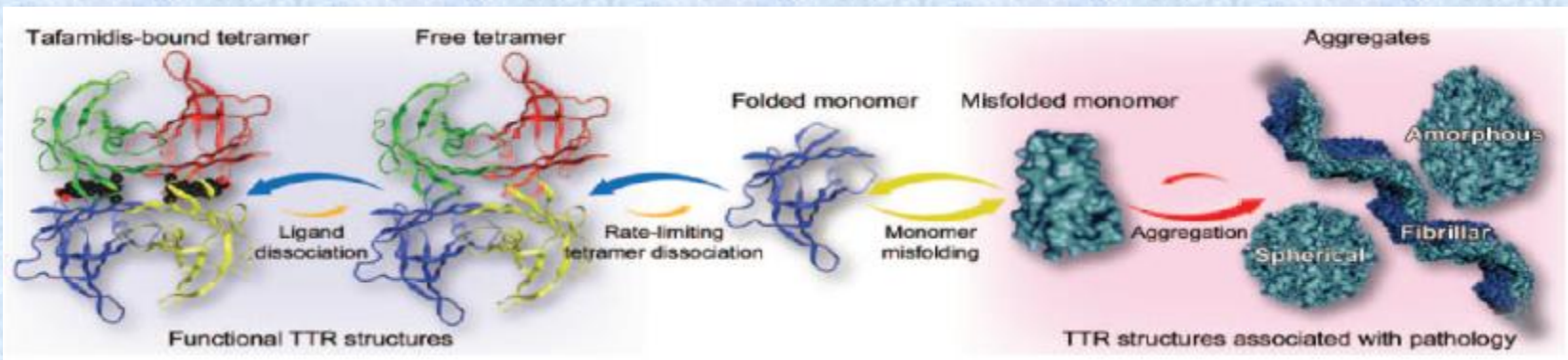
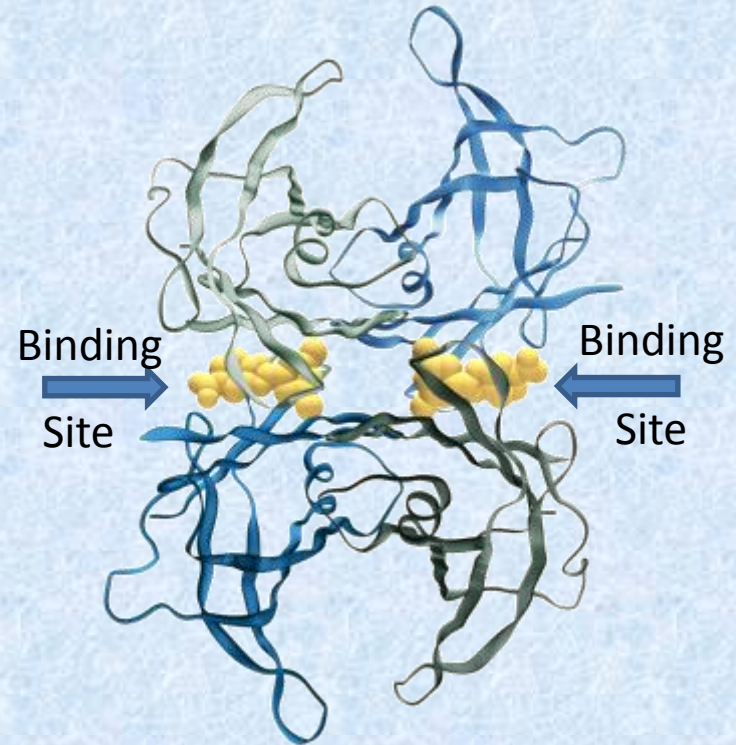


- Η μεταμόσχευση ήπατος παραμένει θεραπεία αναφοράς. Ωστόσο, το tafamidis χρησιμοποιείται για την καθυστέρηση της

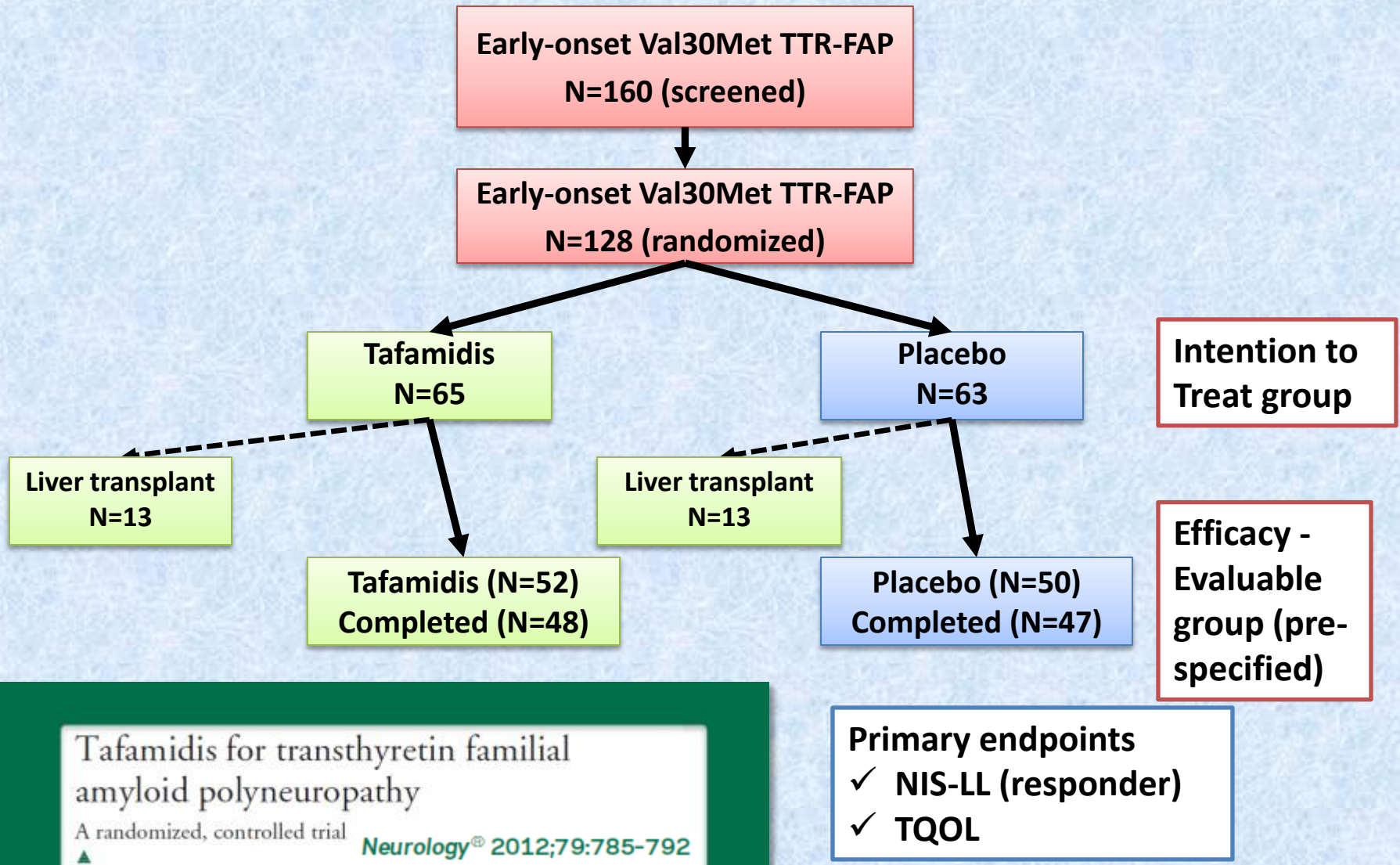
Tafamidis: μηχανισμός δράσης

✓ Το tafamidis δεσμεύεται με μη-συνεργατικό τρόπο στις θέσεις δέσμευσης της θυροξίνης στην τετραμερή μορφή της τρανσθυρετίνης

✓ Το tafamidis αποτελεί το πρώτο “TTR kinetic stabilizer”



Tafamidis: phase II (πιλοτική)

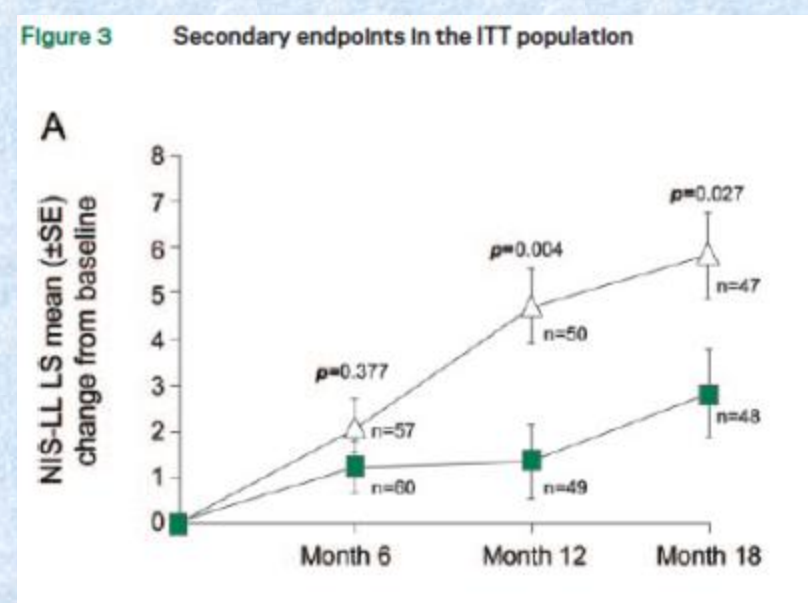
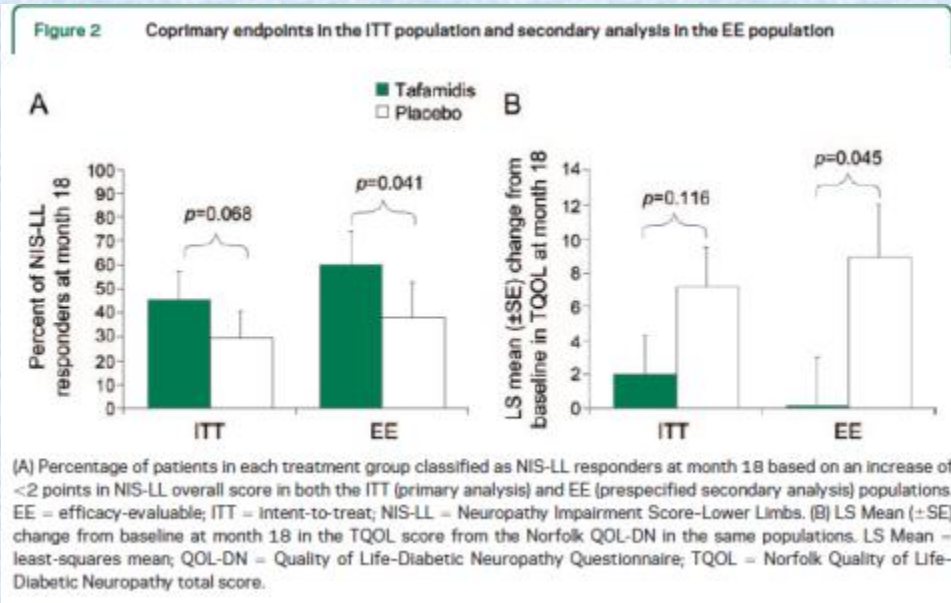


Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy

A randomized, controlled trial

Neurology® 2012;79:785-792

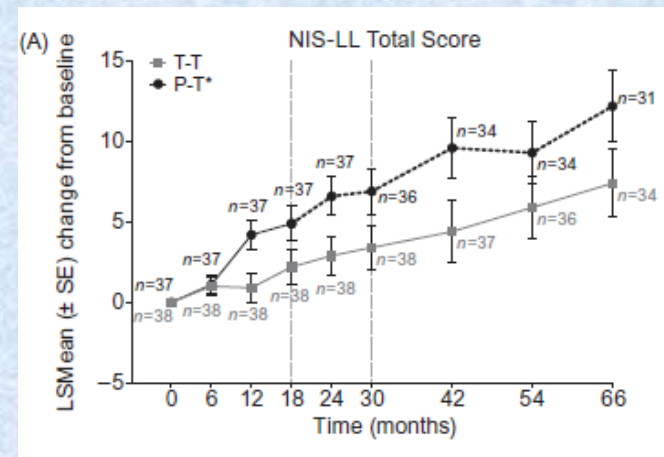
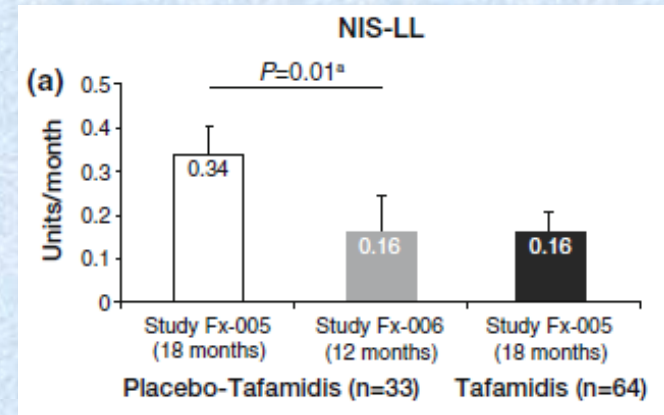
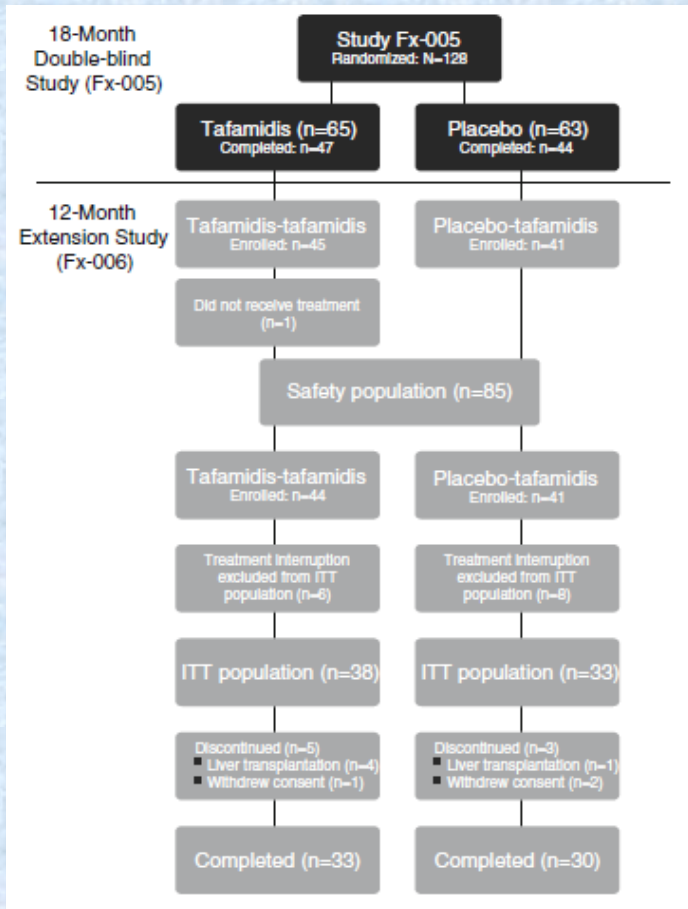
Tafamidis: phase II (πιλοτική)



- Διαφορές στα primary endpoints ήταν σημαντικές μόνο στην EE ομάδα
- Οι αποχωρήσεις για μεταμόσχευση θεωρήθηκαν treatment failures (ITT)
- Αρκετά secondary endpoints στατιστικά σημαντική διαφορά (ITT ομάδα)

- Το προφίλ παρενεργειών δε διέφερε σημαντικά από το placebo (εξαίρεση μικρή διαφορά σε διάρροιες και ουρολοιμώξεις)

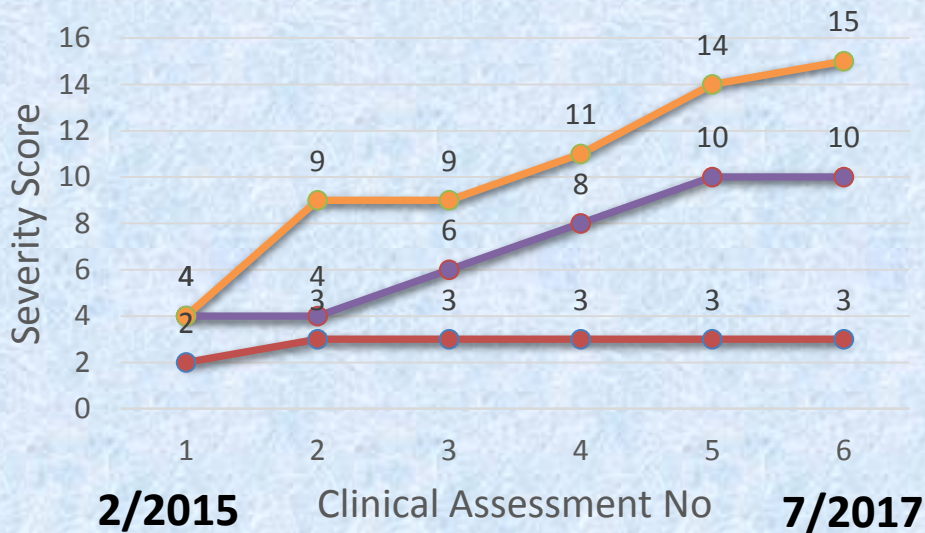
Tafamidis: Long term extension δεδομένα



- Η καθυστέρηση στην εξέλιξη παραμένει στους 30 μήνες
- Πρώιμη έναρξη σχετίζεται με καλύτερη έκβαση στα 6 έτη
- Δεν εμφανίστηκαν νέες παρενέργειες

Tafamidis: η εμπειρία στο Αιγινήτσιο

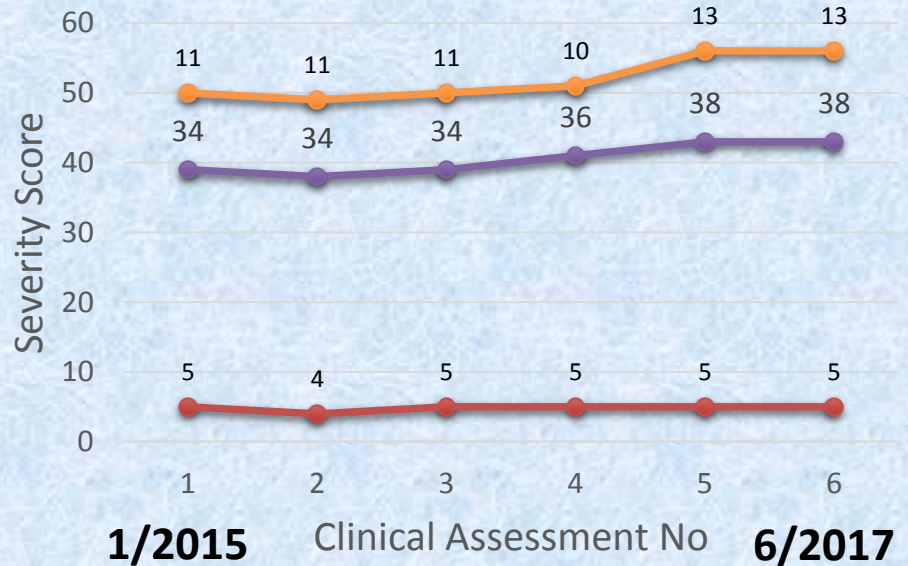
Άρρεν 31 ετών, θετικό ΟΙ



● NSS ● NDS ● Kumamoto

Άμεση διάγνωση λόγω κλινικής υποψίας

Άρρεν 35 ετών, θετικό ΟΙ

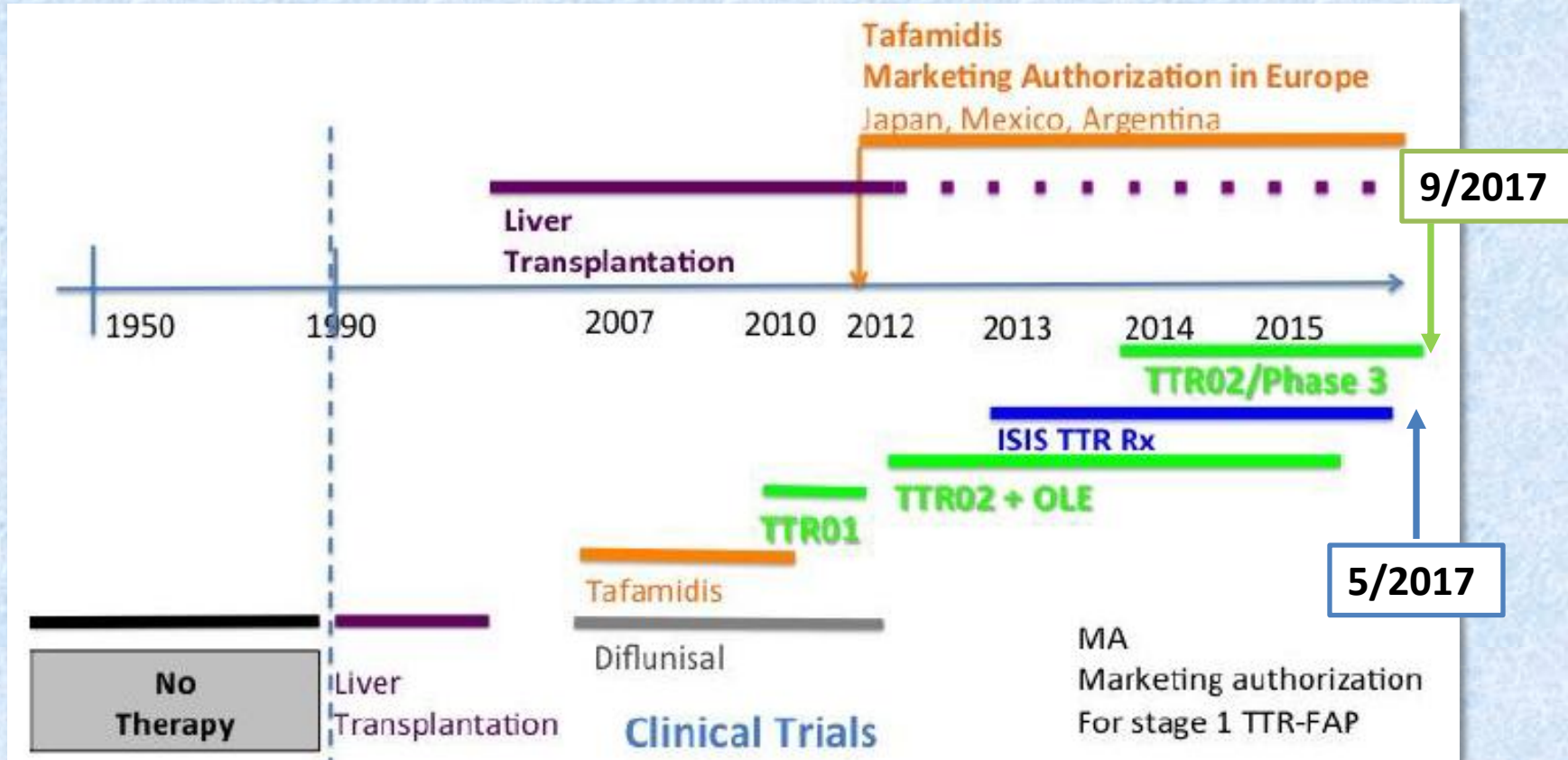


● NSS ● NDS ● Kumamoto

4 έτη καθυστέρησης: Αρχική διάγνωση CMT Βιοψία αρνητική

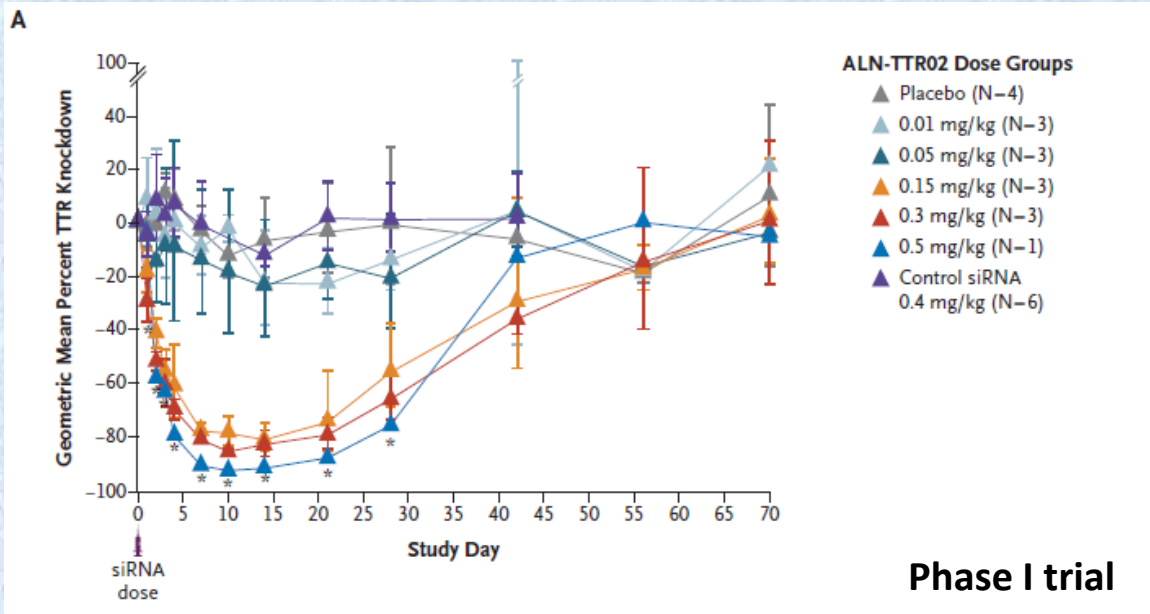
➤ Το tafamidis δε φαίνεται να μπορεί να αντικαταστήσει τη μεταμόσχευση ήπατος μακροπρόθεσμα

TTR-FAP: drug pipeline



- TTR kinetic stabilizers (tafamidis, diflunisal)
- TTR-gene silencing (antisense oligos, siRNA)
- Removal of amyloid deposits (doxy-TUDCA, anti-SAP)

TTR-FAP: gene-silencing



**> 80% reduction
of TTR levels**

- ✓ **Inotersen SC**: Antisense oligonucleotide IONIS-TTR_{RX}. Διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III με θετική έκβαση (15 μήνες) (Μάιος 2017)
- ✓ **Patisiran IV**: Small interfering RNA. Διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III με θετική έκβαση (18 μήνες) (Σεπτέμβριος 2017)

TTR-FAP: άλλες μελλοντικές θεραπείες

Table 2. Longitudinal Intention-to-Treat Analyses of Primary (NIS+7) and Secondary Outcomes^a

Outcomes	Mean (95% CI)			P Value
	Placebo Change From Baseline	Diflunisal Change From Baseline	Difference, Placebo–Diflunisal	
NIS+7 score				
At 1 year	12.5 (8.6 to 16.4)	6.2 (2.8 to 9.6)	6.4 (1.2 to 11.6)	.02
At 2 years	26.3 (20.2 to 32.4)	8.2 (2.9 to 13.6)	18.0 (9.9 to 26.2)	<.001

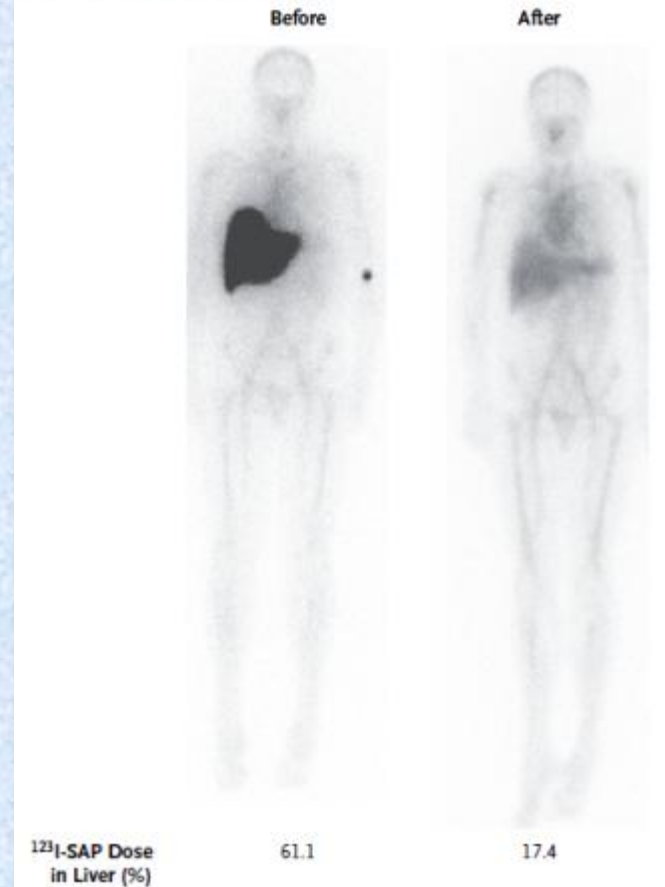
➤ TTR kinetic stabilizers

- ✓ Diflunisal: διπλή-τυφλή μελέτη (N=133) με θετική έκβαση (2 έτη) (2013)

➤ Removal of amyloid deposits

- ✓ Anti-SAP antibodies: μελέτη φάσης I σε non-TTR-FAP με θετική έκβαση (2015)
- ✓ Doxycycline –tauroursodeoxycholic acid: θετικές ενδείξεις από φάση II (2012)

D SAP Scintigraphy in Patient 13



Σύνοψη ομιλίας

- Η τρανσθυρετίνη και οι μεταλλαγές της
- Κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση και οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP)
- Κλινική εικόνα της TTR-FAP (Val30Met)
- Υποψία και διάγνωση TTR-FAP
- Θεραπευτικά δεδομένα
- **Συμπεράσματα**



Συμπεράσματα I

- Η κληρονομούμενη TTR αμυλοείδωση είναι σπάνια βαριά νόσος που μπορεί να διαφεύγει διαγνωστικά
- Χαρακτηρίζεται από νευροπάθεια, δυσαυτονομία, καρδιοπάθεια και νεφροπάθεια
- Ο συχνότερος φαινότυπος (FAP) οφείλεται στη μεγάλη συχνότητα της μεταλλαγής Val30Met
- Η έναρξη τοποθετείται συνήθως μεταξύ 30-35 ετών, αλλά υπάρχει και μορφή όψιμου ενάρξεως
- Η διάγνωση τίθεται με ανάδειξη αμυλοειδούς σε βιοψία ή/και μοριακό γενετικό έλεγχο (TTR gene)

Συμπεράσματα II

- Η κλασσική νοσοτροποποιητική θεραπεία για τη FAP είναι η μεταμόσχευση ήπατος
- Από τα τέλη του 2014 όμως κυκλοφορεί και στην Ελλάδα το πρώτο νοσοτροποποιητικό σκεύασμα
- Η έναρξη του tafamidis πρέπει να γίνεται στα πρώιμα στάδια της νόσου
- Είναι επιτακτική, λοιπόν, η ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης, κάτι που απαιτεί κλινική υποψία
- Στα επόμενα χρόνια το θεραπευτικό τοπίο της FAP θα βελτιωθεί σημαντικά



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



Ευχαριστώ

