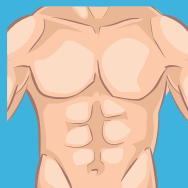
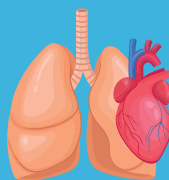
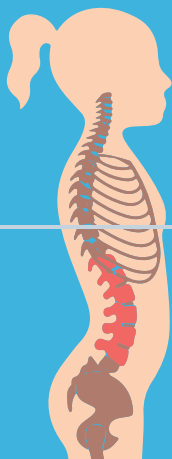


RETOS LIGOS

TRANSTIRETINO AMILOIDOZĖ



Parengė

prof. dr. Eglė Ereminienė, gyd. Agnė Liuizė

LSMU KK Kardiologijos klinika,

LSMU KK Retų širdies ir kraujagyslių ligų centras



TRANSTIRETINO AMILOIDOZĖ

Amiloidozė – tai didelė retų ligų grupė. Sergant amiloidoze įvairių organų audiniuose tarp ląstelių kaupiasi netirpus baltymas – amiloidas, todėl sutrinka šių organų funkcijos. Nors amiloidozė gali sukelti daugiau kaip 30 baltymų rūšių, tačiau kaip kliniškai reikšmingiausios kardiologijoje išskiriamos šios – lengvųjų grandinių (AL) ir transtiretino (ATTR) amiloidozės.

ATTR amiloidozę dažniausiai lemia genetiškai ar su amžiumi išsivystę transtiretino baltymo pokyčiai: sumažėjus baltymo stabilumui, formuojasi amiloido fibrilės ir kaupiasi širdies raumenyje, periferinėje nervų sistemoje, sausgyslėse ir kituose organuose.

Nors amiloidozė yra gan reta, tačiau nustatoma vis dažniau ir dauguma pacientų išgirsta apie šią ligą pirmąkart. Norime jums suteikti daugiau informacijos apie šią retą ligą, jos galimus variantus, pasireiškimą, eigą, galimus gydymo būdus. Tai padės jums ir jūsų artimiesiems geriau pažinti šią ligą ir susigyventi su išgirsta diagnoze.



Kodėl susergama transtiretino amiloidoze?

ATTR amiloidozė skirstoma į du tipus: šeiminingą ir laukinio tipo. Ligos tipas priklauso nuo to, ar jūs turite transtiretino geno mutaciją, ar ne.

Jei jums diagnozuota šeiminingė amiloidozė, vadinasi, ją paveldėjote. Nustatyta daugiau kaip 120 transtiretino geno, koduojančio kepenyse gaminamo baltymo transtiretino struktūrą, mutacijų.

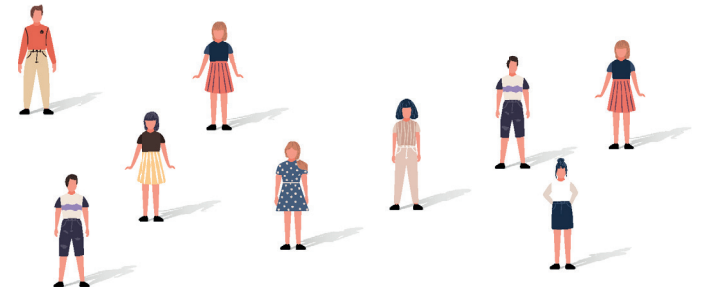
Transtiretinas – tai baltymas, prisijungiantis ir pernešantis tiroksiną bei retinolį sujungiantį baltymą, o esančios mutacijos lemia transtiretino molekulių nestabilumą, jų struktūra tampa netaisyklinga ir jos kaupiasi širdies audinyje formuodamos amiloidinius pluoštus.

Jei jums diagnozuota laukinio tipo ATTR amiloidozė, turite sisteminį pažeidimą, šis tipas nėra paveldimas, organizme nenustatoma amiloidozei būdingų genetinių mutacijų ir transtiretino amiloido kaupimosi organizme priežastys bei mechanizmai nėra aiškūs. Žinoma, kad šio tipo amiloidozės dažnis didėja su amžiumi ir pasireiškia dažniausiai vyrams, vyresniems negu 60-ies metų.



Kaip perduodama šeiminei ATTR amiloidozė?

Ši liga yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu, tai reiškia, jog tikimybė šią retą ligą perduoti savo palikuoniams priklauso nuo jūsų turimo genotipo. Jei jūsų genotipas yra heterozigotinis (sudarytas iš vieno alelio, kuris turi patologinį transtiretiną koduojančio geno variantą, o kitas yra nepažeistas), tikimybė jūsų vaikui paveldėti šį mutavusio transtiretino geno variantą yra 50 procentų. O jei jūsų genotipas yra homozigotinis (jūsų abu aleliai koduoja genetiškai pakitusį baltymą), ši rizika išauga ir išskiriami du atvejai: 1) 25 proc. atvejų vaikai paveldės abu patologinius genotipo alelius, koduojančius transtiretino baltymą, ir 50 proc. tikimybė paveldėti bent vieną patologinį transtiretiną koduojančio geno variantą; 2) visi palikuoniai paveldės šią baltymą koduojančio geno mutaciją. Nuolat tobulėjanti medicina ir įvairūs diagnostikos metodai, esant jau šeimoje nustatytai transtiretino geno mutacijai, suteikia galimybes ištirti vaisių dar nėštumo metu. Moterims ir vyrams yra vienoda tikimybė paveldėti mutavusį transtiretino geno variantą.



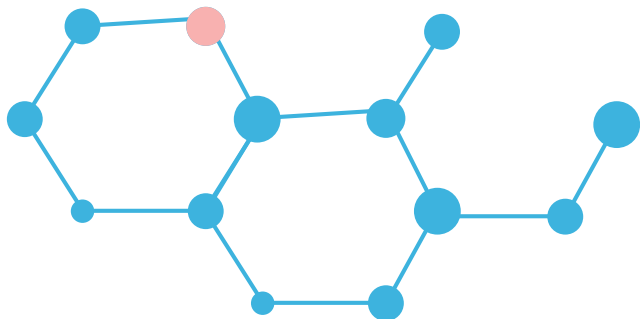
Kas dažniausiai suseraga ATTR amiloidoze?

Šeiminei ATTR amiloidoze susirgti galima bet kuriame amžiuje nuo 30-ies iki 70-ies metų, o štai laukinio tipo ATTR amiloidoze sergantys pacientai paprastai būna vyresni nei 60 metų.



Svarbiausi ligos klinikiniai požymiai

- **Širdies ritmo ir laidumo sutrikimai** – dažniausi jų: prieširdžių virpėjimas, atrioventrikulinė blokada, sinusinio mazgo silpnumo sindromas.
- **Krūtinės anginos simptomai** – spaudžiančio / maudžiančio pobūdžio skausmai širdies plote, provokuojami fizinio krūvio, gali būti lydimi dusulio.
- **Progresuojančio širdies nepakankamumo požymiai.**
- **Autonominės nervų sistemos pažeidimas - ortostatinė hipotenzija** – vertinant dinamiką mažėjantis arterinis kraujospūdis, ryškėja keičiant padėtį.
- **Periferinės nervų sistemos pažeidimo požymiai** – jutimų sutrikimai rankose ir kojose.
- **Kitų organų pažeidimai** – liga dažnai prasideda abipusiu riešo kanalo sindromu, stuburo stenozės požymiais, galimas dvigalvio žasto raumens sausgyslės plyšimas.



Dažniausi ligos simptomai

Simptomai paprastai yra nespecifiniai, įvairūs, dažniausiai sergantieji ATTR amiloidoze gali skųstis:

- jėgų neturėjimu, dideliu nuovargiu, silpnumu, ypač kojose;
- galvos svaigimu;
- kojų ir kulkšnių patinimu;
- dusuliu fizinio krūvio metu;
- nemiga;
- širdies plakimu;
- svorio kritimu;
- jutimo sutrikimais rankose ir kojose, rankų tirpimu;
- žarnyno ir šlapimo takų sutrikimais;
- sumažėjusiu libido.



Kodėl svarbu anksti diagnozuoti ligą?

Anksčiau nustatyta **ATTR amiloidozės** diagnozė leidžia tikėtis sėkmingesnio gydymo ir geresnės ligos prognozės, ilgesnio išgyvenamumo. Žinoma, diagnozuoti **ATTR amiloidozę** gali būti sudėtinga, nes trūksta specifinių simptomų, tie, kurie atsiranda, kartais siejami su dažniau pasitaikančiomis ligomis. Tačiau vis dažniau yra akcentuojamas ankstyvos diagnozės poreikis, nes, mokslinės literatūros duomenimis, gydymas veiksmingiausias jį pradėjus ankstyvosiose ligos stadijose. Dažniausiai pasireiškiantys **ATTR amiloidozės** požymiai ir simptomai yra periferinė neuropatija, riešo kanalo sindromas ir / arba širdies nepakankamumas.



Kuo skiriasi ligos poveikis vyrams ir moterims

Nustatyta, jog laukinio tipo **ATTR amiloidoze** beveik 20 kartų dažniau serga vyrai, ypač vyresnio amžiaus (nuo 70 metų amžiaus), o sergamumas šeimine **ATTR amiloidoze** tarp moterų ir vyrų yra panašus.

Dažniausi skirtumai tarp lyčių, lyginant šiuos **ATTR amiloidozės** tipus

- Moterims, sergančios laukinio tipo **ATTR amiloidoze**, diagnozės nustatymo metu buvo vyresnės (paprastai sulaukusios daugiau kaip 80 metų amžiaus) ir sirgo labiau pažengusia ligos forma, palyginti su vyrais.
- Atliekant kaulų scintigrafiją, nustatyta, kad moterims sunkiau diagnozuoti laukinio tipo **ATTR amiloidozę** (joms stebima ne tokia ryški širdies raumens hipertrofija, silpnesnis radioaktyvių technecio izotopų susikaupimas širdies raumenyje), todėl dažnai ši diagnozė moterims būna praleidžiama ir klaidingai nenustatoma.
- Palyginus moteris ir vyrus, sergančius šeimine **ATTR amiloidoze**, nustatyta, kad tarp vyrų širdies raumens pažeidimas buvo dažnesnis ir ryškesnis.

Kokie tyrimai atliekami?

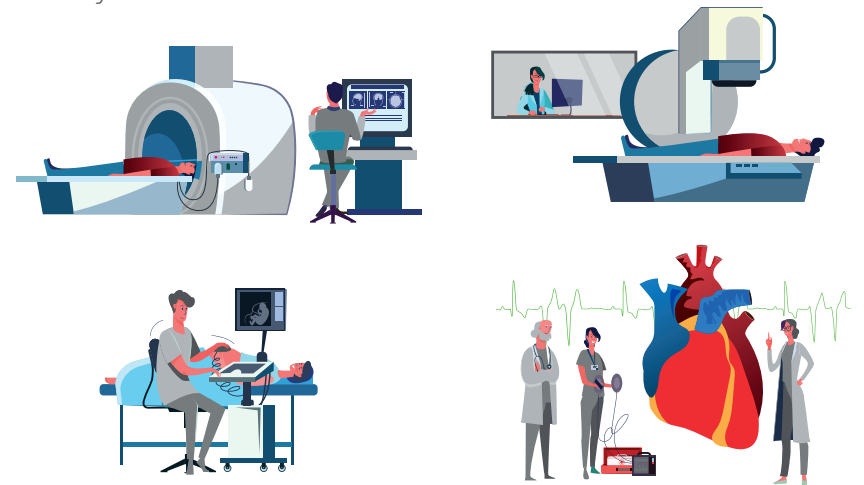
ATTR amiloidozės diagnostikai svarbu ne tik kliniškinis įtarimas, ligos istorija, gretutinės ligos, bet ir tam tikri tyrimo metodai.

Jums bus atliekama:

- elektrokardiograma (EKG) bei 24 val. Holterio stebėseną dėl galimų ritmo ir laidumo sutrikimų;
- echokardiografija – širdies ultragarsinis tyrimas, jo metu paprastai matomas kairiojo skilvelio ir dešiniojo skilvelio laisvosios sienų sustorėjimas dėl padidėjusio amiloido kaupimosi miokarde, nedidelis kiekis skysčio perikarde, tarpširdinės pertvaros sustorėjimas, galimas širdies vožtuvų nepakankamumas, diastolinis ir sistolinis širdies nepakankamumas. Nauju ultragarsiniu metodu (taškelių žymėjimo) vertinami kairiojo skilvelio įtampos pokyčiai;
- laboratoriniai šlapimo ir kraujo tyrimai – gali būti nustatoma baltymo šlapime, inkstų, kepenų funkcijos sutrikimai, padidėję širdies pažaidos biožymenys;
- širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT) – šis tyrimas patvirtina amiloidozės diagnozę, bet negali diferencijuoti jos tipo;
- kaulų scintigrafija su radioaktyviosiomis medžiagomis (Tc) – tai patikimiausias ir tiksliausias neinvazinis diagnostikos metodas: naudojant radioaktyvaus technecio izotopus aptinkamos amiloido sankaupos organizme;

- širdies ar sausgyslės biopsija – išliekant neaiškiai diagnozei; atlikus biopsiją ne tik aptinkamas amiloidas, bet ir patikslinamas amiloidozės variantas;
- genetiniai tyrimai – jų metu atliekama DNR analizė, siekiant nustatyti ATTR amiloidozės tipą. Šiais tyrimais rūpinasi gydytojai genetikai, jie konsultuoja, kokius tyrimus reikės atlikti, taip pat paaiškina jų rezultatus ir atsako į rūpimus klausimus;
- neurologinis ištyrimas – dėl galimos periferinės nervų pažaidos, ligai būdingų stuburo pokyčių.

Nustačius diagnozę, jūs būsite stebimi gydytojų ekspertų. Kas 6–12 mėn. jums bus kartojami tyrimai, siekiant įvertinti ligos progresą, gydymo efektyvumą, gretutines patologijas, galimus gydymo metodus.



Koks ligos poveikis šeimoms?

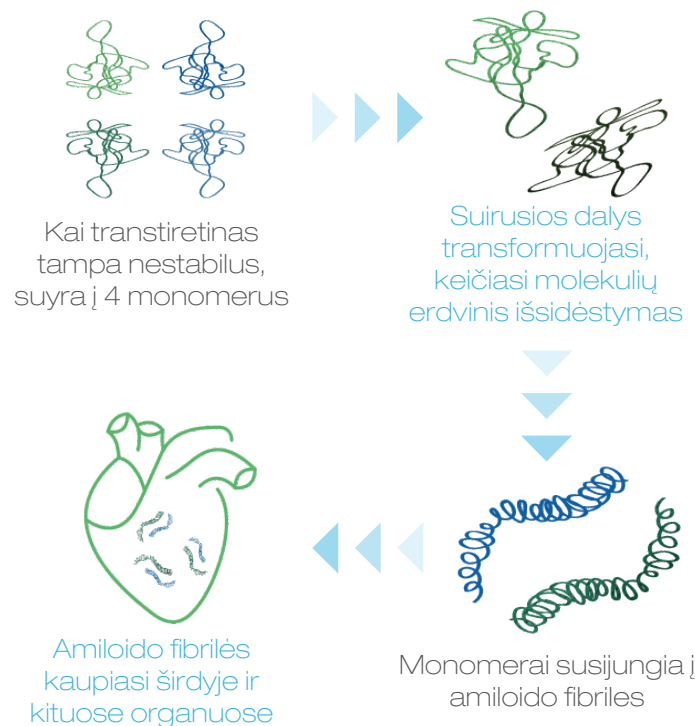
- Laukinio tipo **ATTR amiloidozės** atveju paciento šeimos nariai genetiškai netiriami, nes esant šio tipo amiloidozei transtiretino geno pakitimų nenustatoma, ši forma nėra paveldima.
- Šeiminės **ATTR amiloidozės atveju, kaip jau minėjome anksčiau, atliekant genetinį testavimą, galima nustatyti transtiretino geno mutacijas. Norint išsiaiškinti, ar jokių simptomų neįsivystys šeimos nariai taip pat turi šį mutantinį geno variantą, galima atlikti genetinį testavimą. Šio tyrimo rezultatai gali parodyti, kad transtiretino gene yra šiai patologijai būdinga mutacija, tačiau atsakyti, ar liga galiausiai išsivystys, negali.**

Koks ligos poveikis?

Sužinojus **ATTR amiloidozės** diagnozę, jums gali kilti įvairių klausimų, galite jausti nerimą ir tai visiškai suprantama. Svarbiausia, kad jūs domitės savo reta liga, apie ją jau žinoma gana nemažai ir nuolat atliekami įvairūs tyrimai, kuriais siekiama atrasti geriausias ligos gydymo metodus ir būdus sustabdyti jos progresavimą. Jei, perskačius šią informaciją, jums dar liks neatsakytų klausimų, visada galite kreiptis į savo šeimos gydytoją ar Retų ligų centro gydytojus – specialistus, kurie visada pasiryžę jums padėti ir suteikti reikiamą informaciją.

Kaip vystosi transtiretino amiloidozė?

Transtiretino amiloidinė (**ATTR**) kardiomiopatija atsiranda, kai kepenyse gaminamas pernašos baltymas transtiretinas tampa nestabilus. Laikui bėgant suirusio transtiretino baltymo monomerai, pasikeitus erdvinei struktūrai, virsta amiloidinėmis fibrilėmis, kurios nusėda širdyje ir kituose organuose. Dėl šio susikaupimo širdies raumuo ilgainiui sustingsta, prasideda širdies nepakankamumas. **Amiloido** kaupimasis kituose organuose sukelia kitų organų pažeidimo simptomus.



Kaip gydoma ATTR amiloidozė?

Pastaraisiais metais atliekama daug mokslinių tyrimų, vertinančių skirtingus ligos specifinio gydymo metodus.

Yra sukurtas transtiretiną kraujyje surišantis ir stabilizuojantis medikamentas – tafamidis, jį vartojant gerėja ligos prognozė, ilgiau išlaikomas funkcinis pajėgumas bei gerėja gyvenimo kokybė. Šį vaistą rekomenduojama skirti ankstyvosiose ligos stadijose. Medikamentas kol kas nėra kompensuojamas ir pastaruoju metu Sveikatos apsaugos ministerija su Retų ligų centrų ekspertais svarsto vaisto kompensavimo galimybes.

Vyksta moksliniai tyrimai dėl TTR baltymo sintezės slopiklių (vutrisirano, patisirano ir kt.). Yra duomenų, tačiau neatlikti tyrimai dėl amiloido fibriles suardančių preparatų (doksiciklino, doksiciklino-TUDCA, žaliosios arbatos ir kt.)

Šeiminės [ATTR amiloidozės](#) gydymo būdas gali būti ir kepenų ar kepenų ir širdies transplantacija, bet tokie atvejai pasauliniu mastu nėra dažni.

Širdinių komplikacijų gydymas

Širdies nepakankamumo (išsivysčiusio dėl amiloido sankaupų širdies audinyje) gydymas grindžiamas tam tikrų medikamentų grupių skyrimu, kaip ir sergant kitos kilmės širdies nepakankamumu. Labai svarbu ne tik tinkamai vartoti medikamentus, bet ir kontroliuoti skysčių vartojimą – rekomenduojama per parą vartoti iki 1,5 l skysčių. Sergant [ATTR amiloidoze](#) širdžiai pasidaro sunkiau efektyviai išstumti kraują iš širdies, todėl organizme gali susilaikyti skysčiai, atsirasti edemų kojose ar oro trūkumas dėl skysčių susikaupimo plaučiuose. [ATTR amiloidozės](#) atveju reikia vengti beta adrenoblokatorių, RAS sistemos inhibitorių. Ligai progresuojant kai kuriems ligoniams gali būti atliekama širdies transplantacijos operacija.

Atsiradus ritmo ar laidumo sutrikimų, būtina gydytojo kardiologo konsultacija – ne visi medikamentai yra tinkami šios ligos atveju. Yra didelė tromboembolinių komplikacijų rizika, todėl kraujo krešumo mažinančių vaistų vartojimą aptarsite su jus gydančiu gydytoju ekspertu.

Kaip galiu pagerinti savo savijautą ir prisidėti prie gydymo?

Kaip jau minėjome, svarbu riboti skysčius ir užtikrinti reikiamą skysčių pusiausvyrą. Esminiai trys jo kontrolės veiksniai yra: dieta, diuretikai (medikamentai, skatinantys perteklinių skysčių pašalinimą iš organizmo su šlapimu) bei svorio stebėjimas kasdien.

Pirmiausia, dieta ir suvartojamų skysčių stebėjimas: rekomenduojama gerti skysčius saikingai, nedideliais kiekiais, siekiant neviršyti daugiau kaip 1 500 ml per parą. Taip pat svarbu riboti suvartojamos druskos kiekį (tiek gaminant maistą atsižvelgti, kiek papildomai jos beriate, tiek atkreipti dėmesį į vartojamų maisto produktų etiketes ir ten nurodytą jos kiekį). Druskos kiekis neturėtų viršyti 3–5 g (pusės arbatinio šaukštelio). Atkreipkite dėmesį, kiek daug druskos yra apdorotuose maisto produktuose, bulvių traškučiuose, mėsos konservuose, šoninėje, dešrelėse, konservuotose sriubose, rūkytoje žuvyje, ir pasistenkite riboti tokių produktų vartojimą.

Vartoti medikamentus – diuretikus, esant poreikiui, paskirs jūsų gydytojas. Šie vaistai skatina didesnę šlapimo kiekio išsiskyrimą, taip padeda iš organizmo pašalinti druskos ir skysčių perteklių, todėl mažiau vargina dusulys, oro trūkumas, atslūgsta kojų patinimai.

Tikslinga, kad jūs patys kasdien ar kas savaitę visada tuo pačiu dienos metu tomis pačiomis svarstyklėmis stebėtumėte savo kūno svorį, registruotumėte pokyčius. Tiksliausi rodikliai būtų sveriantis po rytinio tualetu, neišgėrus vandens ir be rūbų. Svorio stebėseną jums padės įvertinti, ar organizme nesikaupia skysčiai. Svoriumi didėjant, jūsų gydytojas ar slaugytoja parekomenduos didinti vartojamų diuretikų dozę.

Su gydytoju ekspertu aptarsite visą jums reikalingą medikamentinį gydymą, galimas vaistų tarpusavio sąveikas, šalutinius poveikius, nes esant [ATTR amiloidozei](#) įprastas širdies nepakankamumo gydymas gali būti nesaugus.

ATTR amiloidozės paveikiamos organų sistemos ir jų disfunkcijos sukelti simptomai

Rankos:

- riešo kanalo tunelinis sindromas

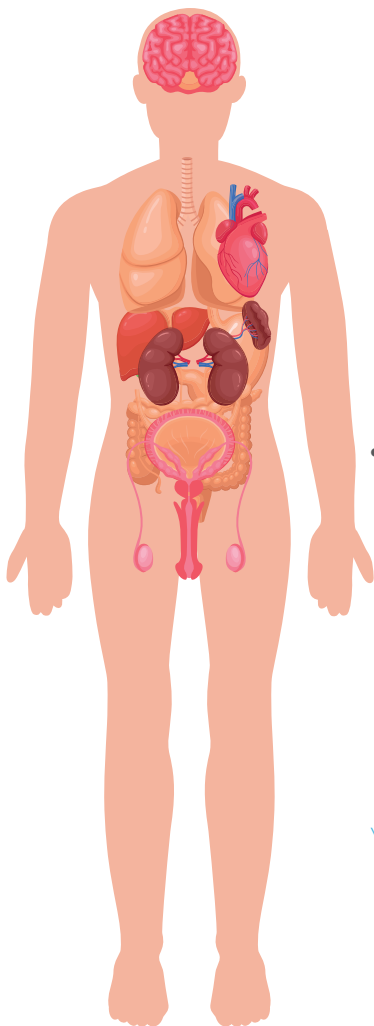
- dilgčiojimas, nutirpimas, deginimas (periferinė neuropatija)
- dvigalvio raumens (bicepso) sausgyslės plyšimas

Nugara:

- juosmeninės stuburo dalies stenozė

Kojos:

- pėdų, blauzdų patinimas
- nutirpimas, dilgčiojimas, deginimas (periferinė neuropatija)
- kojų raumenų silpnumas



Galva ir kaklas:

- mirgėjimas akyse (stiklakūnio neskaidrumas)
- galvos svaigimas staigiau atsistojus

Širdis ir plaučiai:

- oro trūkumas
- širdies plakimai / permušimai
- krūtinės skausmai
- nuovargis

Virškinimo sistema:

- apetito stoka
- pilvo pūtimas, padidėjęs meteorizmas
- viduriavimas ar vidurių užkietėjimas

Žodynėlis

Atrioventrikulinė blokada – tai širdies laidumo sutrikimas, atsiradęs dėl sutrikusio elektros signalo perdavimo iš prieširdžių (viršutinių širdies ertmių) į skilvelius (apatines širdies ertmes).

Genas – DNR dalis, kurioje užkoduota tam tikra informacija. Kiekvienas genas užima tam tikrą vietą chromosomoje, kuri apibūdina žmogaus organizmo sandarą ir funkciją.

Kairiojo skilvelio hipertrofija – tai kairiojo skilvelio raumens ir miokardo apimties padidėjimas.

Periferinė neuropatija – periferinių nervų liga arba jų pažeidimas.

Perikardas – tai širdies dangalas, apgaubiantis ją iš išorės.

Riešo kanalo tunelinis sindromas – tai dėl vidurinio nervo suspaudimo riešo kanale atsirandantis deginantis plaštakos bei pirštų delninės pusės skausmas, jutimo susilpnėjimas bei plaštakos raumenų atrofija (sumažėjimas).

Stiklakūnis – didžiausia akies obuolio dalis, sudaryta iš vandens, kolageno ir hialurono rūgšties.

Stuburo stenozė – tai stuburo kanalo susiaurėjimas, kada stuburo smegenys ir nervai, einantys iš slankstelių, yra užspaudžiami.

Sinusinio mazgo silpnumo sindromas – tai grupė aritmijų, kurias sukelia sinusinio mazgo – pagrindinio širdies ritmo vedlio – disfunkcija.

Širdies nepakankamumas – tai širdies ligos pasekmė, kai sutrinka skilvelių prisipildymas kraujo ir / ar kraujo išstūmimas iš širdies. Stazinis širdies nepakankamumas – tai liga, kai dėl susilpnėjusios širdies funkcijos organizme kaupiasi skysčių perteklius.

Literatūra

1. P. Garcia-Pavia, C. Rapezzi, Y. Adler et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis; *European Heart Journal*; 2021; 42: 1554–1568.
2. F. L. Ruberg, M. Grogan, M. Hanna et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy; *JACC*; 2019; 73; 2872–2891.
3. Th. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 3599–3726.
4. A. Carroll, P. J. Dyck, M de Carvalho et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg* 2022; 1–11.

KUR KREIPTIS?

LSMU Kauno klinikų
Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinis centras

 +370 37 70 32 47

LSMU Kardiologijos klinikos
Retų širdies ir kraujagyslių ligų centras

 +370 37 32 61 65

Leidėjas

