

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2023;185:V205139

Amyloidose – røde flag i mange forklædninger

Peter Riis Hansen

Ugeskr Læger 2023;185:V205139

Amyloidose udgør en heterogen gruppe lidelser og er karakteriseret ved ekstracellulær aflejring af misfoldet protein, der aggregerer som fibriller og medfører progressiv organskade. På baggrund af de senere års fremskridt i diagnostik og behandling af immunglobulinletkæde (AL)- og transthyretin (ATTR)-amyloidose giver *Spanggaard et al* i dette nummer af Ugeskrift for Læger en status over amyloidose. De understreger bl.a., at sygdommen er underdiagnosticeret, at rettidig diagnostik kræver øget tværfaglig opmærksomhed på symptomer og fund (»røde flag«), samt at præcis identifikation af det amyloide protein ved massespektometri og immunelektronmikroskopi er afgørende for diagnose og behandling [1]. Der kendes i dag 42 proteiner, som ved misfoldning kan føre til amyloidose, og i den vestlige verden forekommer AL- og ATTR-amyloidose hyppigst. Derimod optræder f.eks. AA-amyloidose (hvor fibrillerne dannes af det akutte faseprotein serumamyloid A), som ses ved kroniske inflammatoriske sygdomme og infektioner, nu kun sjældent. Ved systemisk amyloidose dannes det amyloidogene protein i knoglemarv eller lever og føres med blodet til nedslag i f.eks. hjerte, nyrer, lever og perifere nerver, mens det ved lokaliseret amyloidose dannes in situ og typisk kun involverer et organ. Det kliniske billede er ofte heterogent, og man bør f.eks. få mistanke om amyloidose ved uafklaret restriktivt hjertesvigt og venstre ventrikel-hypertrofi, proteinuri, hepatomegali samt perifer og/eller autonom neuropati. Fænotypen kan typisk forudsiges ud fra det amyloide protein, men amyloidosesubtyperne har ofte overlappende kliniske manifestationer.

Amyloid kardiomyopati (KM) har den dårligste prognose og skyldes i langt de fleste tilfælde AL- eller ATTR-amyloidose. Prævalensen af AL-KM er anslået til at være ca. 10 pr. mio., men ATTR-KM antages nu at forekomme hyppigere, f.eks. ved hjertesvigt med bevaret uddrivningsfraktion og hos ældre med aortastenose [2, 3]. AL-amyloidose forårsages af klonal plasmacelledyskrasi. ATTR-amyloidose skyldes enten erhvervet, aldersrelateret amyloidogen ustabilitet i wildtype-ATTR, der specielt optræder som ATTR-KM hos ældre mænd, eller autosomal dominante punktmutationer i ATTR (hereditær ATTR (hATTR)), som ofte har mere broget fænotype med polyneuropati, ATTR-KM, mave-tarm-symptomer mv. Den tiltagende påvisning af ATTR-KM skyldes, at diagnosen nu kan stilles noninvasivt, da der ved ATTR-KM ses betydelig hjerteoptagelse

af radioaktivt mærkede bifosfonater (der bruges som sporstoffer ved knoglescintigrafi), hvilket ikke ses ved AL-KM. ATTR-KM-diagnosen kan derfor stilles ved knoglescintigrafi, forudsat at undersøgelse af blod og urin ikke viser plasmacelledyskrasi [2, 3]. Ved amyloid KM er der også typiske (men ikke helt specifikke) fund ved ekkokardiografi og kardial MR-skanning, ligesom nonkardiale manifestationer, f.eks. karpaltunnelsyndrom, kan optræde flere år før hjertesymptomerne [4, 5].

I behandlingen af AL-amyloidose tilstræbes det at eliminere den abnorme plasmacelleklon, sædvanligvis med inflammationshæmmer (bortezomib)-baserede regimer og evt. autolog stamcelletransplantation. Ved hATTR-amyloidose kan levertransplantation komme på tale, men der er i de senere år fremkommet effektiv målrettet farmakologisk behandling med hæmning af TTR-dannelsen i leveren vha. RNA-silencing (patisiran) eller antisenseoligonukleotid (inotersen). Begge sidstnævnte præparater blev i 2018 godkendt i EU til behandling af hATTR-polyneuropati, og præliminære resultater også tyder på favorabel effekt heraf ved ATTR-KM. Desuden blev TTR-stabilisering med tafamidis i 2011 godkendt i EU til behandling af ATTR-polyneuropati og i 2020 til ATTR-KM. Medicinrådet anbefaler patisiran og tafamidis til patienter med hATTR-amyloidose og polyneuropati i tidlige stadier, men specielt pga. prissætningen anbefales tafamidis ved ATTR-KM alene til patienter, som har hATTR-KM i NYHA funktionsklasse I og II og er skrevet op til levertransplantation. Behandlingsstrategierne (herunder CRISPR-Cas9-baseret geneditering ved hATTR) udvikles fortsat, og der består et stort uopfyldt klinisk behov, ikke mindst fordi diagnosen ofte stilles i sygdommens senstadier, og der ikke findes effektiv terapi til fjernelse af allerede systemisk aflejret amyloid.

Korrespondance: *Peter Riis Hansen*. Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital og Institut for Klinisk Medicin, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. E-mail: prh@dadlnet.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. Spanggaard MBL, Hansen CT, Maiborg M et al. Amyloidose er en sygdom med mange ansigter. *Ugeskr Læger*. 2023;185:V08220479.
2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68.
4. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS et al. Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 Years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(10):967-77.
5. Ladefoged B, Clemmensen T, Dybro A et al. Identification of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in patients with carpal tunnel syndrome surgery (CACTuS). *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):234-44.