

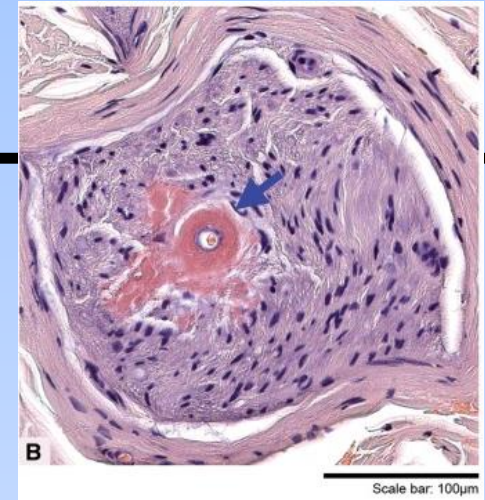
Amyloid-Polyneuropathien

Zwei Hauptformen:

- Transthyretin-Amyloidose (ATTR)
 - hereditär
 - Wildtyp (senil, überw. kardial)

sehr selten
häufiger
- Leichtketten(AL)-Amyloidose

ca. 10 x häufiger
- *Rarität:* Andere hereditäre neuropathische Amyloidosen:
 - ApoA1-Amyloidose (AApoA1)
 - Gelsolin-Amyloidose (AGel)



Transthyretin (TTR): Struktur und Produktionsort

- Kleines, lösliches Protein (127 Aminosäuren)¹
- Natives Protein enthält acht antiparallele β -Faltblätter²
- Wildtyp-TTR ist schwach amyloidogen \rightarrow ATTR_{wt}¹
- Hauptsyntheseort (95%): Leber^{1,2}
- Weitere Syntheseorte: Retina, Plexus choroideus^{1,2}
- Physiologisch als Tetramer vorliegend
- Transportprotein für Thyroxin und Retinol-VitaminA-Komplex
- Pathogene Varianten machen Tetramer instabil \rightarrow Amyloidbildung !



Transthyretin
monomer

1. Sekijima Y *et al.* *Curr Pharm Des* 2008;14:3219–3230.

2. Benson MD *et al.* *Muscle Nerve* 2007;36:411–423.

TTR-FAP*: Organbeteiligung, Verlauf

- Nerv: Rasch progr. distale sensomotor.-autonome PNP
- Herz: Kardiomyopathie, Reizleitungsstörungen
- GI-Trakt: Durchfälle/Verstopfung
- Auge: Glaskörpertrübung, Glaukom
- einige Mutationen: Karpaltunnelsyndrom („familiäres KTS“, früher FAP Typ 2)

Selten: Niere (im Ggs. zur AL- und AA-Amyloidose!)

Verlauf: Exitus letalis in 7-12 Jahren nach Symptombeginn!

* TTR-FAP: TTR-assoz. Familiäre Amyloid-PNP

TTR-FAP vs Diabetische Polyneuropathie

Gemeinsam:

- längenabhängige, d.h. distal-symmetrische PNP
- socken-/handschuhförmige Sensibilitätsstörung
- wenn Kniehöhe erreicht, „Überspringen“ auf Hände
- oft schmerzhaft (small-fiber-involvement)
- autonome Symptomatik häufig
- evt. trophische Störungen, Ulzerationen (autonome Fasern)

Unterschied:

- zeitlicher Verlauf: PNP bei TTR-FAP deutlich rascher bei DM
- Hilfsmittel fürs Gehen nach wenigen Jahren benötigt (Stock, Rollstuhl)
- Exitus letalis 7-12 Jahre nach Symptombeginn!

ATTR - Therapie: TTR-Stabilisierung

Medikamentös: Tafamidis (Vyndaqel®) 20 mg/d per os
(on-label)

zugelassen in D seit 27.12.2011 für:

- Erwachsene Pat. mit
- symptomatischer PNP „im Coutinho-Stadium 1“
(keine routinemäßige Hilfe beim Gehen).

erforderlich:

- Geeignete Kontrazeption bei Frauen
- Verordnung durch „in der Behandlung von Pat. mit Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretintyp erfahrenen Arzt“

Off-label: Diflunisal, Doxycyclin/Tauroursodeoxycholinsäure (TUDCA),
Grüner Tee (Epigallo-Catechin-Gallat, EGCG)