**Transthyretinamyloidos: uppkomst och diagnos**

Per Westermark

Transthyretin (TTR) amyloidos finns som två huvudgrupper, den ena ärftlig och beroende på en mutation i genen för TTR medan den andra, där ingen mutation finns, sammanhänger med åldrande. Den i Sverige vanligaste TTR-mutationen, som resulterar i aminosyran metionin (M) i stället för valin (V) i position 30 (V30M) finns i sin tur som två huvudformer, med (typ A) eller utan (typ B) TTR-fragment i inlagringarna. Vi har, som bekant, funnit att de två formerna på många sätt är kliniskt olika, bl.a. avseende risk för engagemang av hjärtat. För typ B har levertransplantation varit en behandlingsframgång medan typ A inte svarat lika bra. Det finns ännu inga studier som visar om de två typerna behandlas lika effektivt med de nya terapierna, TTR-stabilisatorer (t.ex. diflunisal och tafamidis) eller minskare av TTR-produktion (’gene silensing’). Det finns ett gott hopp att båda typerna kan behandlas lika effektivt men studier behövs.

Ett problem problem vid ATTR (ATTR = transthyretin i amyloidform) amyloidos är att kunna ställa diagnos. Jonas Wixner och medarbetare har tillsammans med oss visat att bukfettsbiopsi med hudstans (”borrprov”) är en bra metod för att ställa diagnosen ATTR-amyloidos, åtminstone den ärftliga formen, både typ A och typ B (rapporterat i en vetenskaplig artikel). Noggrannhet och erfarenhet behövs dock. Vi har utvecklat en metod att från sådana biopsier bestämma amyloidtyp med hjälp av elektrofores och antikroppar (”western blot”). Vidare kan vi också i de flesta fall särskilja typ A och typ B ATTR amyloidos. Ett problem är emellertid att amyloidmängden ibland är mycket liten och då fungerar inte metoden. Därför håller vi på med att utarbeta ett sätt att direkt på mikroskopiglasen färga in även mycket små inlagringar med hjälp av våra antikroppar. De preliminära resultaten är mycket lovande och typbestämning av ATTR amyloidos fungerar ofta på detta sätt. Nästa steg blir att försöka få fram en antikropp som specifikt känner igen fragmenterat ATTR utan att reagera med fullängdsvarianten. Detta är en utmaning men som vi bedömer vara realistisk.

Typ A varianten av ärftlig ATTR amyloidos liknar mycket den åldersberoende s.k. vildtyps ATTR amyloidosen, d.v.s. den där ingen mutation föreligger. Vid båda dessa typer innehåller amyloidfibriller både helt och fragmenterat TTR. Inlagringarna ser också likadana ut i mikroskop och mycket talar för att själva processen när amyloid bildas och sprider sig i organ i princip är densamma. Vi har under de senaste åren fokuserat på ATTR-inlagringar som ofta finns i leder och ligament. Vi har studerat ligament som bortopererats från 250 patienter med lumbal spinal stenos, ett vanligt tillstånd där nerver kläms åt vid utträdet ur ryggraden och som kan ge invalidiserande problem, bl.a. från benen. Det har visat sig att tillståndet är ganska vanligt hos patienter med ATTR-amyloidos. Ungefär en tredjedel av patienterna vi nu undersökte hade ATTR-inlagringar i ligament, alla av typ A. Vår teori är att denna form av inlagring kan sprida sig vidare till andra organ, bl.a. hjärta, och förekomst i ligament ett tidigt tecken till systemisk sjukdom. Vår studie, som är ett samarbete mellan Ole Suhr, Umeå, ortoped Svante Berg och kardiolog Per Eldhagen, Stockholm och mig, identifierade 41 av 250 patienter med rikliga ATTR-inlagringar i ligament. Av dessa har 29 undersökts beträffande möjlig hjärtinlagring. Flera av patienterna hade avvikelser i hjärtfynden som kan vara tidiga tecken på hjärtsjukdom men ingen hade säker systemisk amyloidos. Det utesluter givetvis inte att tidig amyloidos föreligger och vi planerar en uppföljningsstudie av dessa personer.

Om det är så att ATTR inlagringar i ligament är ett tidigt tecken till amyloidossjukdom inställer sig frågan: varför börjar ATTR-amyloidos i leder och ligament? Ett annat fynd vid vår undersökning var att det fanns ytterligare minst en andra amyloidosform i ligamenten och den var ännu vanligare. Runt 90% av patienterna hade sådan i någon grad och formerna fanns ofta blandade med varandra. En möjlighet är att denna andra amyloid kan påverka TTR att bilda fibriller och därmed starta processen. Vi arbetar därför med att analysera denna andra amyloid och bestämma dess natur. Detta görs genom att skära ut områden med den okända amyloiden från mikroskopiska snitt med laser och sedan analysera med masspektrometri.

Det har varit en på många sätt otrevlig vår och sommar och hösten har ju inte precis varit lovande så här långt. Det verkar som det är stor risk att det traditionella februarimötet i Piteå eller Skellefteå inte blir av. Det vore tråkigt, inte minst för oss söderöver som uppskattar att få träffa föreningens medlemmar och få redogöra för vad vi håller på med. Blir nu inte mötet av 2021 så hoppas vi på 2022! Tack FAMY, FAMY Norrbotten och Amyl för allt ert arbete och för stöd.