**Transthyretinamyloidos: uppkomst och diagnos. Rapport för 2020**

Per Westermark

Behandlingen vid transthyretin (ATTR) amyloidos har förbättrats drastiskt under de senaste decennierna. Det började med införandet av levertransplantation, en för sin tid epokgörande metod, som innebar att det äntligen gick att behandla denna svåra sjukdom. Emellertid fanns begränsningar i form av organtillgång men också på så sätt att inte alla förbättrades i den grad som man hoppats på. Upptäckten att stabilisation av transtyretinmolekylen med diflunisal eller tafamidis har effekt på både nervsymtomen och hjärtproblemen vid ärftlig ATTR amyloidos har gjort att det finns en enkel och väsentligen biverkningsfri behandlingsmetod. Den allra nyaste metoden, att trycka ned produktionen av transthyretin i levern, har givit mycket lovande resultat. Dessutom finns ytterligare behandlingsmetoder under utveckling.

Alla behandlingsmetoder för ATTR amyloidos har ett gemensamt: behandlingen bör sättas in så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet. Därmed är tidig diagnos viktig. Vi arbetar sedan många år med att försöka förbättra befintliga metoder och framställa nya. Vi har utvecklat bekfettsbiopsimetoden med vilken det går att diagnostisera majoriteten av patienter med systemisk amyloidos, inklusive hereditär ATTR amyloidos. Ärftlig ATTR amyloidos av svensk typ med aminosyran metionin i stället för valin i position 30 (ATTR V30M) finns som två varianter, typ A och typ B. Dessa uppför sig olika, bl.a. i fråga om hjärtsjukdom, och det är därför viktigt att kunna bestämma vilken det rör sig om. Vi använder för detta en speciell metod med elektrofores, något som dock kräver en viss mängd amyloid i fettvävnaden. Ett problem med typ A av ATTR amyloidos är att mängden amyloid i bukfettet ofta är mycket liten. Detta gör att typen då inte säkert kan bestämmas. I vårt diagnostikarbete använder vi oss bl.a. av antikroppar som vi framställt hos möss (monoklonala antikroppar) som kan göras så specifika att de känner igen mycket små skillnader i proteiner. Bindning av sådana antikroppar kan påvisas mikroskopiskt direkt i vävnadsprov med immunhistokemi. Fördelen med sådan metod att mycket små amyloidinlagringar då kan bestämmas (se Figur 1)



Figur 1.

Två små amyloidinlagringar i vävnadsprov. Amyloid här påvisad med vår monoklonala antikropp som specifikt binder sig till ATTR amyloidos. Bindningen har sedan visats med ett brunt färgämne, som gör att inlagringarna syns i mikroskop. Antikroppen känner både igen typ A och typ B amyloid. Skalstreck är en tiondels millimeter.

Vi planerar nu att försöka framställa monoklonala antikroppar som specifikt skiljer mellan typ A och typ B ATTR amyloidos och som då skall kunna påvisas mikroskopiskt även när mycket små inlagringar föreligger.

Den åldersbetingade transthyretin-amyloidosformen är inte ärftlig men annars nära besläktad med den hereditära typ A amyloidosen. Den ger upphov till hjärtinlagringar av samma typ som vid ärftlig ATTR amyloidos och är alltid av typ A. Den molekylära mekanismen vid dessa amyloiders uppkomst är sannolikt densamma, eller åtminstone mycket nära besläktad. Denna form är särskilt svår att diagnostisera tidigt då ingen familjehistoria föreligger. Också här är inlagringarna i fettvävnaden ofta mycket små.

Mer av en tillfällighet upptäckte man att en metod som används för att visa skelettförändringar med hjälp av radioaktiva markörer, s.k. skintigrafi, också kan visa hjärta med inlagringar av ATTR amyloid. Pilebro och medarbetare i Umeå kunde tillsammans med oss demonstrera att det är hjärta med typ A men inte typ B inlagringar som binder sådana skelettmarkörer. Eftersom det är så svårt att påvisa amyloid i vävnadsprov hos en del patienter med ATTR amyloidos har denna skintigrafimetod blivit mycket använd och man har trott att det är amyloiden som direkt attraherar markören. Vi har nu kunnat visa att detta antagande troligen är fel eftersom det i hjärta med med ATTR inlagringar finns täta svärmar av mycket små förkalkningar (1-2 tusendels millimeter) som är förklaringen. Dessa svärmar har inte en specifik lokalisation till själva amyloiden. Elektronmikroskopisk analys av de enskilda inlagringarna visar att de har ett mycket distinkt utseende som talar för att de uppkommit i celler. Vi tror därför vi att de kan avspegla en specifik, ännu okänd process. Analyserna pågår.

Vi beklagar mycket att FAMY Norrbotten och FAMY Västerbotten inte kunde ha det årliga mötet i februari men vi hoppas verkligen att det går att arrangera 2022 och att då pandemin är under kontroll. Vi är fortsatt imponerade av föreningarnas engagemang och mycket tacksamma för det stöd vi fått, både ekonomiskt och på annat sätt!