

Frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit ist unumgänglich

Kardiologische Manifestation bei der hereditären Transthyretin-Amyloidose – nur eine von vielen

Etwa 80% der Fälle von hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) gehen mit kardialen Symptomen einher. So berichtete Prof. Arnt V. Kristen, Universitätsklinik Heidelberg, im Rahmen des Industriesymposiums des DGN-Kongresses am 21.09.2017 in Leipzig. Die hATTR ist eine systemische Erkrankung, bei der es aufgrund von autosomal-dominant vererbten Mutationen zur Destabilisierung eines Plasmaproteins kommt, das zuständig für den Transport des Schilddrüsenhormons Thyroxin und von Vitamin A ist: das Transthyretin.¹

Die Folge sind Fehlfaltung und Aggregation des vor allem in der Leber gebildeten Eiweißes zu Amyloidfibrillen, die sich extrazellulär in peripheren Nerven und in Organen ablagern. Es kommt zu unterschiedlichsten Symptomen, je nachdem, welche der über 120 bekannten Mutationsformen vorliegt.¹ Die Krankheit schreitet je nach vorliegender Mutation mehr oder weniger rasch voran und endet ohne Therapie nach durchschnittlich 10 Jahren tödlich. Doch welche Rolle spielt die hATTR im Praxisalltag? Weltweit sind etwa 50.000 Menschen betroffen, etwa 10.000 mit vorwiegend polyneuropathischen, 40.000 mit in erster Linie kardiomyopathischen Beschwerden.^{2,3} In Deutschland beträgt die Prävalenz geschätzt lediglich etwa zwischen 1:100.000 und 1:1.000.000. Genaue Zahlen liegen nicht vor, denn die Krankheit bleibt oft unentdeckt. In Deutschland sind es vor allem die über 65-Jährigen⁴, die polyneuropathische Symptome entwickeln. Gut drei Viertel von ihnen zeigen auch kardiologische Symptome, die jedoch unspezifisch sind. In Schweden, Portugal und in einigen Gebieten Japans ist die Verbreitung innerhalb der Bevölkerung eine ganz andere.⁵ Hier tritt die hATTR endemisch auf (bis zu 15,5:100.000), berichtete PD Dr. Katrin Hahn, Charité, Universitätsmedizin Berlin. Außerdem erkranken eher Personen, die jünger als 40 Jahre alt sind.¹

Symptome

In der kardiologischen Praxis werden Patienten vorstellig, die Anzeichen einer unspezifischen Herzinsuffizienz zeigen. Sie berichten beispielsweise, dass sie schnell außer Atem geraten und unter Herzrhythmusstörungen und Husten leiden würden. Die Anamnese ergibt zahlreiche Anzeichen, die auf den ersten Blick nicht ins klinische Gesamtbild zu passen scheinen: symmetrische Temperaturempfin-

gungsstörungen an den Füßen, Übelkeit, Diarrhoe und Gewichtsverlust. Auch Taubheit und neuropathische Schmerzen können an den distalen Gliedmaßen auftreten.⁵ Häufig fällt bei der Erhebung der Anamnese auch ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom auf.⁶ Die Familienanamnese muss keine Hinweise auf hATTR liefern, denn oft wurde eine Erkrankung bei Verwandten nicht diagnostiziert, obwohl sie vorliegt oder vorlag. Ein durchgeführter Herzultraschall bleibt zunächst ohne besonderen Befund. Kommen die Patienten nur wenige Monate oder Jahre später in die Praxis, kann sich das Krankheitsbild schon merklich verschlechtert haben. Kardiologisch bedingt kommt es nämlich im weiteren Krankheitsverlauf zu peripheren Ödemen sowie zu Pleurargüssen und Aszites. Bei der Echokardiografie erscheinen die Ventrikelwände und das Septum verdickt, die Vorhöfe sind dilatiert, die Pumpfunktion des Herzens ist eingeschränkt. Im EKG zeigt sich eine Niedervoltage und Vorhofflimmern. Prinzipiell ist das Spektrum an kardiologischen Symptomen weit: Von einem asymptomatischen AV-Block bis hin zu einer schwerwiegenden, schnell fortschreitenden Herzinsuffizienz sind verschiedenste Erscheinungsformen möglich.⁵

Diagnostik

Um Differenzialdiagnosen (AL-Amyloidose, CIPD [chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy] und andere Polyneuropathien) sowie diverse kardiale Ursachen auszuschließen und den Verdacht auf eine hATTR schnellstmöglich zu erhärten, sollte eine umfassende Diagnostik erfolgen. Der Nachweis von Amyloidablagerungen sollte mit einer Gewebeprobe (abdominelles Fett^{7,8}, Speicheldrüsen^{9,10}, Nerven/Muskel^{8,9}, Ligamentum carpi transversum) erfolgen. Zu bedenken ist aber, dass mit einem falsch negativen Ergebnis gerechnet und eine Biopsie unter Umständen wiederholt werden muss. Eine immunhistochemische Klassifizierung von Amyloid¹² und/oder ein Gentest bestätigen gegebenenfalls den Verdacht auf diese vorwiegend multisymptomatische Erkrankung. Als weiteres diagnostisches Verfahren kommt in der Kardiologie der Bestimmung kardialer Biomarker

(NT-proBNP, hs-Troponin T) eine besondere Bedeutung zu. Hinweise auf nur geringe kardiale Amyloidablagerungen können eine Deformationsanalyse und eine Bestimmung der T1-Relaxationszeit liefern. Die Knochenszintigraphie ist darüber hinaus ein spezifisches Diagnostikum mit hoher Sensitivität und Spezifität.

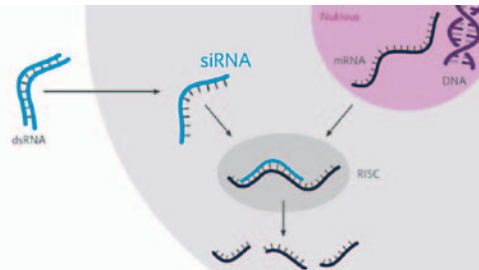


Abb. 1: Gene Silencing. Dieser auch als RNA-Interferenz bezeichnete Wirkmechanismus beruht darauf, dass extrazelluläre doppelsträngige RNA ins Zellinnere gelangt. Dort dissoziiert diese in kurze Einzelstrang-RNA (small interfering RNA, siRNA), die an den Proteinkomplex RISC bindet. Erkennt dieser Verbund aus siRNA und RISC nun mRNA, die komplementäre Abschnitte zur siRNA besitzt, kommt es zum RISC-vermittelten Abbau der mRNA. Das bedeutet, die Translation unterbleibt und damit die Proteinbiosynthese des Transthyretins (Quelle: Alnylam Germany GmbH).

Therapie

Bis dato kam laut Prof. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt aus der Klinik für Transplantationsmedizin des Universitätsklinikums Münster als Goldstandard zur Behandlung der hATTR eine Lebertransplantation infrage, um die Proteinbiosynthese des defekten Transthyretins und so ein Fortschreiten der Erkrankung zu unterbinden. Doch die Anzahl an zur Verfügung stehenden Organen ist stark begrenzt, so dass nicht alle Patienten auf diese Weise therapiert werden könnten, selbst wenn dieses Verfahren für den Betroffenen eine Option wäre. Was derzeit als Therapieform bleibt, ist die Verabreichung von Tafamidis¹²⁻¹⁶, zugelassen zur Behandlung von hATTR-Patienten mit Polyneuropathie, Stadium 1. Dieses Arzneimittel wird eingesetzt, um das Fortschreiten peripherer neurologischer Störungen zu verzögern.

Die erst am Vorabend der Vortragsveranstaltung bekannt gewordenen positiven Ergebnisse der APOLLO-Phase-III-Studie zum Einsatz von Patisiran (Fa. Alnylam), einem experimentellen RNA-Interferenz-Therapeutikum, bestätigen die Hoffnung auf einen neuen Therapieansatz. Für dieses Verfahren, Gene Silencing genannt (Abb. 1), wurde 2006 der Nobelpreis verliehen. Bei diesem Verfahren wird intrazytoplasmär mithilfe von extrazellulärer doppelsträngiger RNA, die in kleine

Einzelstrang-RNA dissoziiert (small interfering RNA, siRNA), die proteincodierende mRNA abgebaut, indem sie an diese bindet. So wird das entsprechende Gen stillgelegt. Auf diese Weise wird also im Fall der hATTR in der Leber die Bildung des TTR-Amyloids unterbunden.

Fazit

Ziel muss es sein, die Diagnose hereditäre Transthyretin-Amyloidose so früh wie möglich zu stellen, damit der betroffene Patient in einem frühen Stadium therapiert und somit die Progression dieser degenerativen Neuropathie sowie der Kardiomyopathie verhindert werden kann. Dabei ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologen, Neurologen und Gastroenterologen anzustreben. Bei bestätigter Diagnose ist eine genetische Beratung des Patienten sinnvoll, um in seiner Verwandtschaft bisher unerkannte Merkmalsträger zu identifizieren und in ein Monitoringprogramm aufzunehmen.

Dr. Anja Becker

Literatur

1. Sekijima Y. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;0:1-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724.
2. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-300; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
3. Suhr OB et al. J Intern Med 2003; 254:225-235. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01173.x.
4. Mold JW. JABFP September-October 2004; 17(5):309-318.
5. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013; 8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
6. Gioeva Z et al. Amyloid 2013;20(1):1-6.
7. Cappellari M et al. J Peripher Nerv Syst 2011 Jun;16(2):119-129. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x.
8. Luigetti M et al. J Clin Sleep Med 2013 Sep; 9(9):945-949. doi: 10.5664/jcs.3000.
9. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2013;25:564-572. doi: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6.
10. Do Amaral B et al. Amyloid 2009 Dec;16(4):232-8. doi: 10.3109/13506120903421850.
11. Quarta CC et al. Eur Heart J 2017 Jun 21;38(24):1905-1908. doi: 10.1093/eurheartj/ehx047.
12. Lozeron P et al. Amyloid. 2013 Sep;20(3):188-92. doi: 10.3109/13506129.2013.818535.
13. Merlini G et al. J Cardiovasc Transl Res 2013;6(6):1011-1020. doi: 10.1007/s12265-013-9512-x.
14. Coelho T et al. Neurology 2012;79:785-792. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
15. Suhr OB et al. Orphanet J Rare Dis 2015 Sep 4;10:109. doi: 10.1186/s13023-015-0326-6.
16. Coelho T et al. J Neurol 2013 Nov;260(11):2802-2814. doi: 10.1007/s00415-013-7051-7.

Mit freundlicher Unterstützung der Alnylam Germany GmbH