

Amyloid Neuropathy with Transthyretin Mutations: Overview and Unique Ala97Ser in Taiwan

Sung-Tsang Hsieh

Abstract-

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is a major etiology in differential diagnosis of symmetric axonal-form polyneuropathy, but had been considered an unusual disease in Taiwan. We have reviewed the pathology of nerve biopsies and sequenced the entire 4 exons of transthyretin (TTR), the most common genetic mutation of FAP. Our studies indicated that the mutation of TTR at Ala97Ser (TTR Ala97Ser) was a new mutation only reported in ethnic Taiwanese, and this mutation accounted for the most frequent etiology of adult-onset pan-modality (involving motor, sensory, and autonomic components of peripheral nerves) polyneuropathy with the pathology of axonal degeneration type. Over the past 10 years, there have been advancements in the management of FAP due to TTR mutations: (1) symptomatic treatments of dysautonomia, especially orthostatic hypotension, and (2) therapies with liver transplantation and small molecules to reduce or stabilize TTR.

Key Words: familial amyloid polyneuropathy, transthyretin, skin biopsy, autonomic neuropathy, genetic diagnosis

From the Department of Neurology, National Taiwan University Hospital and Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine.
Received and accepted April 4, 2011.

Correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, MD. Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, 1 Jen-Ai Road, Sec. 1, Taipei, 10051, Taiwan.
E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

類澱粉神經病變

謝松蒼

中文摘要

類澱粉神經病變一向是原發性周邊神經病變的重要鑑別診斷，過去認為類澱粉神經病變在台灣很少見，但是最近台灣的研究，顯示轉運蛋白 (transthyretin, TTR) 在 Ala97Ser 位點的突變是台灣最重要的類澱粉神經病變 (TTR Ala97Ser)。對於台大醫院 19 位病人的臨床分析，顯示台灣 TTR Ala97Ser 的類澱粉神經病變是一全面性 (pan-modality) 的周邊神經病變，包括運動、感覺與自主神經都受犯，病理變化為軸索退化型 (axonal degeneration)。病人都是屬於晚發型 (late adult-onset)，平均發病年齡為 59.5 ± 5.7 歲 (範圍 48~68)，男性多於女性 (16:3)。臨床表現為漸進性之運動神經障礙，包括四肢肌肉萎縮、無力，多數病人數年內需要輪椅助行。感覺神經症狀包括大纖維神經與小纖維神經的缺失，病人常有劇烈神經痛。病人有相當嚴重的自主神經症狀是其特點，尤其是姿勢性低血壓與腹瀉；而且在部分病人，自主神經病變是最初其的症狀，早於運動與感覺神經症狀，造成早期診斷的盲點。在最近十年，有關類澱粉神經病變的治療策略，因為積極的研究，有了新的方向，對這一神經退化疾病的照顧，可以有新的思維：(1) 症狀治療，如姿勢性低血壓與神經痛的緩解治療等，可以改善病人的生活品質，(2) 對於類澱粉沈積機制的改善如肝移植臟與穩定轉運蛋白的小分子藥物，對病人的疾病控制，提供新的方向。

關鍵字：類澱粉神經病變，神經痛，自主神經病變，基因診斷

Acta Neurol Taiwan 2011;20:155-160

引言：多發性神經病變

末梢神經的退化可以由各式各樣的機制與原因所造成，病理上主要是分為軸索退化型 (axonal

degeneration) 與脫髓鞘型 (demyelination) (表一)，臨床分類上可再依據神經受犯的種類：運動、感覺與自主神經，病因上可以再分 (1) 遺傳型與 (2) 後天型。臨床上較實際的分類如表一所示。於後天型軸

台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所 台大醫院神經部

通訊作者：謝松蒼，醫師。
台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，台大醫院神經部。
台北市10051仁愛路一段1號。
E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

表 1 常見多發性神經病變之病因

軸索型周邊神經病變
代謝疾病：糖尿病、慢性腎衰竭、甲狀腺低下
中毒性神經病變：藥物 (cisplatin、taxol、vincristine)，毒物
遺傳性神經病變：
遺傳性運動與感覺神經病變 (第二型)，
遺傳性感覺與自主神經病變，
類澱粉神經病變
脫髓鞘型神經病變
遺傳型：遺傳性運動與感覺神經病變 (第一型)
免疫型：急性神經根炎，慢性脫髓鞘型神經炎

索退化型末梢神經病變包括糖尿病、藥物所致之毒性神經病變 (包括 cisplatin, taxol, 與 vincristine)，遺傳性神經病變包括第二型遺傳性運動與感覺神經病變 (Charcot-Marie-Tooth disease)，遺傳性感覺與自主神經病變 (hereditary sensory and autonomic neuropathy) 與家族性類澱粉神經病變 (familial amyloid polyneuropathy)。

大部分遺傳性神經病變都從出生或幼年期就開始有症狀。類澱粉神經病變則是一例外，這是一成年期以後才有臨床表現的遺傳性神經病變。依據台大醫院過去十多年的病例，類澱粉神經病變，特別是轉運蛋白 (transthyretin) Ala97Ser (詳述於下) 的突變所導致之類澱粉神經病變是最台灣常見的“原發性”後天型軸突退化性周邊神經病變的原因。

突變型轉運蛋白與類澱粉神經病變

轉運蛋白的真正功能目前並不清楚，僅知其生物化學特性為與甲狀腺素 (thyroxin) 及視黃酸 (或稱維生素 A 酸, retinoic acid) 有極高之結合力，於體內是由肝細胞與位於脈絡叢 (choroid plexus) 之腦室壁細胞 (ependyma cell) 所製造分泌^(1,2)。

類澱粉神經病變可以由各種不同的分子突變所致，目前已知的有轉運蛋白, gelsolin, apolipoprotein, 其中以轉運蛋白的報告最多，所以提到類澱粉神經病變，常常意指轉運蛋白突變所致之神經病

變。早期 (1950 年代) 的研究認為轉運蛋白主要發生於葡萄牙、日本、瑞典等國⁽³⁻⁶⁾，隨著分子生物學、基因定序的廣泛應用，發現轉運蛋白突變在總人口雖然不高，但卻是全球性存在，而且在某些地域有盛行率 (endemic)，造成這種地區性流行的原因與機制目前並不清楚⁽⁷⁾。

轉運蛋白的基因結構共有 4 個外顯子 (exon)，位於第 18 對染色體短臂 (18q11.2-q12.1)，所轉錄之蛋白共有 127 個胺基酸，因為是分泌蛋白，前 20 個胺基酸會被切掉游離，因此所有有關胺基酸突變的報告，皆是以成熟型 (mature form) 轉運蛋白的胺基酸序列為標準。轉運蛋白的結構生物學，在電腦模擬上，有 8 個 β -sheet，以 A, B, C, D, E, F, G, H 命名。台灣最常見的 Ala97Ser 位於 F-sheet。從演化上比對，這一胺基酸從牛蛙 (bull frog)、雞、鼠到人都是一致的 (conserved)，顯示此一胺基酸位點之重要性，於 OMIM 的資料庫，這一突變位點已賦予有一特殊 allelic variant 號碼為 176300.0052。

診斷轉運蛋白的基因突變，一般以基因定序檢查為之，亦即對 4 個外顯子作全基因定序。在台灣，因為 Ala97Ser 是一個熱點突變 (hot-spot mutation)^(8,9)，我們因此設計了一個限制性片段長度多態性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP)，可以針對這一突變位點作快速篩檢，若不存在這一突變點，再作全基因定序。

類澱粉神經病變的臨床症狀

類澱粉神經病變是一全面性的周邊神經病變 (pan-modality 或是 global neuropathy)，影響運動、感覺 (大纖維與小纖維) 與自主神經⁽⁹⁻¹¹⁾。

運動神經：通常遵循末梢神經病變 (length-dependent neuropathy) 的表現，由肢體末端肌肉無力次第開始 (腳趾、足部、手指)，兩側對稱發生，少數情況，有些患者會有近端肌肉無力，造成起身困難。

大纖維感覺神經病變：本體感覺的消失所造成的症狀會造成感覺型共濟失調 (sensory ataxia)，導致步態不穩。

小纖維感覺神經病變：包括正性症狀 (positive symptom)，如神經痛與負性症狀 (negative symptom)，如溫、熱、痛感覺喪失，甚至因感覺喪失造成皮膚受傷 (painless injury)，如燙傷等。

自主神經症狀：最容易出現的是姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿障礙、性功能缺失等，依據各個系統 (心血管、消化、泌尿生殖、排汗、分泌、視覺系統) 之自主神經受犯而出現不同的自主神經症狀。

在上述各種症狀中，有相當高比例之患者以神經痛與自主神經症狀為初始症狀，運動系統障礙數月或數年後才出現，特別是部分病人以自主神經症狀為初始表現，數年後才出現末梢神經病變之症狀。這是目前造成早期診治之困難，因為神經再生之治療目前仍有困難，如何早期診治，並減緩疾病惡化，是比較可行的策略。

在台大醫院 19 位 Ala97Ser 類澱粉神經病變病人的系列研究 (表二)，顯示 Ala97Ser 病患以男性居多 (男：女 = 16：3)，發病年齡為 59.5 ± 5.7 歲 (範圍 48~68)，初始症狀以感覺神經症狀為主，包括感覺症狀⁽¹⁾，運動症狀⁽²⁾，感覺合併運動症狀⁽³⁾，自主神經障礙⁽³⁾。於病程中 (即至神經門診就診時)，都有大纖維神經與小纖維神經症狀，約百分之六十病人有神經痛。

類澱粉神經病變的治療

類澱粉神經病變會造成神經退化，其治療策略包括 (1) 減少類澱粉沈積與 (2) 促進神經再生⁽¹²⁾。神經再生是所有神經退化疾病的目標，而目前科學界與醫學界並沒有解決之道，所以類澱粉神經病變的治療研究過去一直聚焦於減少類澱粉的沈積，在此目標下有兩個策略：(1) 避免突變型轉運蛋白的產生與 (2) 減少突變型轉運蛋白形成類澱粉。

轉運蛋白主要是由肝臟所產生，所以釜底抽薪，就是以肝移植，減少突變型轉運蛋白的產生，這一治療方法在盛行率高的國家，如瑞典、葡萄牙與日本，是廣泛接受的治療⁽¹³⁾，其效果則變異頗大，有些報告可以阻止疾病進行，有些病人則持續惡化，主要的因素與移植時間有關，神經傷害愈少，效果愈好，這是可以理解的⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。然而多數類澱粉神經病變都是晚發型，所以研究的追蹤時間必須夠長，其次目前尚缺前瞻性之追蹤研究 (prospective study)，是否所有帶有突變轉運蛋白者，都必然會發生前述嚴重的臨床表現，是否在帶有突變基因之無症狀患者都事先作移植⁽¹⁷⁾，這是一科學也是倫理議題。

另一個治療策略是阻止突變型轉運蛋白形成不可溶的類澱粉^(12,18,19)。轉運蛋白在正常情形下是四合

表 2 台灣類澱粉神經病變 (Ala97Ser) 之臨床表現

性別 (男：女)	16：3
發病年齡(年)	59.5 ± 5.7 (48-68)
初始症狀	感覺 (11)，運動 (2)，感覺+運動 (3)，自主神經 (3)
感覺症狀	大纖維 (100%)，小纖維 (100%)，神經痛 (57.9%)
自主神經症狀	腸胃道 (94.7%)，姿勢性低血壓 (73.7%)，泌尿生殖道 (31.6%)，排尿障礙 (26.3%)
運動症狀	
初始肌力	第二級 (13)，第三級 (6)
追蹤肌力	第二級 (1)，第三級 (5)，第四級 (9)，第六級 (4)
追蹤時間 (年)	4.7 ± 1.8
檢查結果 (異常率)	
表皮神經	100%
神經傳導	運動 (94.7%)，感覺 (94.7%)
感覺閾值	熱 (93.8%)，冷 (81.2%)，振動 (100%)
自主神經	交感神經皮膚反應 (78.9%)，心跳變異率 (87.5%)

體 (tetrameric complex)，突變型轉運蛋白不容易維持此種狀態，容易變成單體 (monomeric fibrils) 而造成類澱粉沈積⁽²⁰⁾，因此以小分子藥物穩定四合體轉運蛋白，可以有助於減少不可溶性的類澱粉沈積。部分於早期篩選實驗有效的分子已經進入臨床試驗^(12,19,21)，對於轉運蛋白造成類澱粉沈積症提供治療希望。

對於類澱粉神經病變病人，雖然在目前對於病因與神經退化尚無有效之治療，但是對於病人還是可以提供緩解症狀之治療。臨床上可以藥物治療之症狀包括 (1) 神經痛與 (2) 自主神經症狀 (姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿困難等)。前者可以遵循神經痛的治療原則，包括三環抗憂鬱藥物與抗癲癇藥物⁽²²⁻²⁴⁾。病人若運動缺失嚴重，長期臥床，則需預防褥瘡，可以說照顧類澱粉神經病變患者會面對的就是一般慢性病人會面對的問題，除了藥物，給予情緒支持是很重要的原則。

結 語

在台灣，對於不明原因周邊神經病變的鑑別診斷，類澱粉神經病變並不是那麼罕見，應該列為重要的鑑別診斷。在最近十年。有關類澱粉神經病變的治療策略，因為積極的研究，有了新的方向，對這一神經退化疾病的照顧，可以有新的思維：一方面症狀治療，如姿勢性低血壓等，可以改善病人的生活品質；另一方面，對於類澱粉沈積機制的改善如肝移植臟與穩定轉運蛋白的小分子藥物，對病人的疾病控制，提供新的方向。

參考文獻

- Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36:411-423.
- Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FASEB J* 2007;274:1637-1650.
- Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
- Reilly M. Hereditary amyloid neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005:1921-1936.
- Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Mukai E, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2004;63:129-138.
- Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis: pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56:431-435.
- Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008; 270:133-140.
- Liu YT, Lee YC, Yang CC, Chen ML, Lin KP. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression. *J Neurol Sci* 2008;267:91-99.
- Yang NC, Lee MJ, Chao CC, Chuang YT, Lin WM, Chang MF, Hsieh PC, Kan HW, Lin YH, Yang CC, Chiu MJ, Liou HH, Hsieh ST. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. *Neurology* 2010;75:532-538.
- Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009;40:363-370.
- Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1226-1230.
- Kolstoe SE, Wood SP. Drug targets for amyloidosis. *Biochemical Society Transactions* 2010;038:466-470.
- Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, Uchino M, Suhr OB. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229-1235.
- Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial

- amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.
15. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:615-620.
 16. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, Planté V, Ducot B, Ichai P, Lacroix C, Metral S, Bismuth H, Said G. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123:1495-1504.
 17. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181-186.
 18. Kaye R, Head E, Sarsoza F, Saing T, Cotman CW, Necula M, Margol L, Wu J, Breydo L, Thompson JL, Rasool S, Gurlo T, Butler P, Glabe CG. Fibril specific, conformation dependent antibodies recognize a generic epitope common to amyloid fibrils and fibrillar oligomers that is absent in prefibrillar oligomers. *Molecular Neurodegeneration* 2007; 2:18.
 19. Lindgren M, Hammarstrom P. Amyloid oligomers: spectroscopic characterization of amyloidogenic protein states. *FEBS Journal* 2010;277:1380-1388.
 20. Cendron L, Trovato A, Seno F, Folli C, Alfieri B, Zanotti G, Berni R. Amyloidogenic potential of transthyretin variants: insights from structural and computational analyses. *J Biol Chem* 2009;284:25832-25841.
 21. Connelly S, Choi S, Johnson SM, Kelly JW, Wilson IA. Structure-based design of kinetic stabilizers that ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Opin Struct Biol* 2010; 20:54-62.
 22. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.
 23. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122:S22-S32.
 24. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010;112:810-833.